

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 10 月 9 日 (09.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/082840 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 277/66, 417/12, A61K 31/428, A61P 29/00, 43/00, 25/04, 19/02, 19/06

阪市 東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP). 河野 慎一 (KOHNO, Shin-ichi) [JP/JP]; 〒659-0082 兵庫県 芦屋市 山芦屋町 8-15 Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03928

(22) 国際出願日: 2003 年 3 月 28 日 (28.03.2003)

(74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒542-0086 大阪府 大阪市 中央区西心斎橋 1 丁目 1 3 番 1 8 号 イナビル 3 階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2002-097500 2002 年 3 月 29 日 (29.03.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

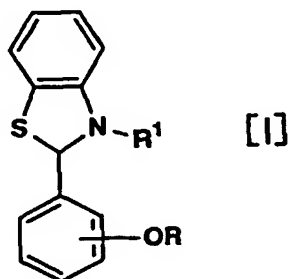
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 東海 真樹 (TOKAI, Maki) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP). 本田 崇宏 (HONDA, Takahiro) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP). 丹羽 昌史 (NIWA, Masashi) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP). 大隅 八重子 (OSUMI, Yaeko) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP). 藤村 健一 (FUJIMURA, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title:  $\kappa$ -OPIOID RECEPTOR AGONIST COMPRISING 2-PHENYLBENZOTHIAZOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体からなる  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニスト

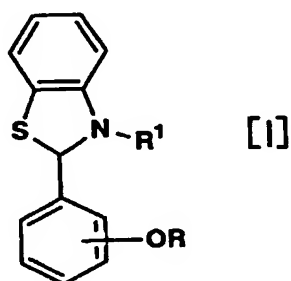


(57) Abstract: A  $\kappa$ -opioid receptor agonist comprising a 2-phenylbenzothiazoline derivative which is either a compound having a basic skeleton having a chemical structure represented by the general formula [I] or a salt of the compound. The presence of an amino-substituted alkyl group bonded to the phenyl group of 2-phenylbenzothiazoline and the presence of an acyl group bonded to the nitrogen atom of the 2-phenylbenzothiazoline are important for the impartation of  $\kappa$ -opioid receptor agonistic activity. (I) (In the formula, R represents amino-substituted alkyl and R<sup>1</sup> represents acyl.)



## (57) 要約:

本発明は 2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体からなる  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニストを提供する。本発明は一般式 [I] で表される化学構造を基本骨格とする化合物またはその塩類からなる  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニストに関する。すなわち、2-フェニルベンゾチアゾリンのフェニル基にアミノグループを置換基として有するアルキル基を有し、かつ、2-フェニルベンゾチアゾリンの窒素原子にアシル基を有することが、 $\kappa$  オピオイド受容体アゴニスト作用の発現に重要である。



[式中、R はアミノグループを置換基として有するアルキル基を示し；  
R' はアシル基を示す。]

## 明 細 書

2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体からなる $\kappa$ オピオイド受容体  
アゴニスト

5

技術分野

本発明は2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体またはその塩類からなる $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストおよび新規の2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体またはその塩類に関する。本発明の $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストは、疼痛、搔痒などの治療剤として特に有用である。

10

背景技術

痛みは、ヒトに危険を知らせる生体警告反応として生理的に大切な役割を担っている。その一方で、患者のクオリティー オブ ライフ (QOL) を低下させる大きな要因でもある。また、リウマチをはじめとするほとんどすべての種類の疾患に付随する痛みは、機能障害を引き起こす原因の一つでもある。したがって、痛みをコントロールすることは医療上極めて重要なことといえる (実験医学, 18(17), 2332-2337(2000)、薬学会雑誌, 120(12), 1291-1307(2000))。

15

現在、痛みをコントロールする薬物として、モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬やインドメタシン、ジクロフェナクナトリウムなどの非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 等の非麻薬性鎮痛薬が汎用されている。

20

しかし、麻薬性鎮痛薬は、強力な鎮痛作用を有する反面、薬物依存といった副作用も有し、その使用は厳しく制限されている。一方、NSAIDsは、プロスタグランジン等の炎症性メディエーターの合成に起因する疼痛治療薬として非常に有用であるが、麻薬性鎮痛薬のような強力な鎮痛作用は有していない。

25

近年になって、オピオイド受容体のサブタイプとして $\mu$ （ミュー）、 $\kappa$ （カッパ）および $\delta$ （デルタ）の3受容体が提唱され、モルヒネの薬物依存といった副作用が、 $\mu$ オピオイド受容体を介して発現することが明らかにされている。さらに鎮痛作用は、 $\mu$ オピオイド受容体、 $\kappa$ オピ  
5 オイド受容体および $\delta$ オピオイド受容体のいずれを介しても発現することが見出された。

これらの発見は、選択的に $\kappa$ オピオイド受容体や $\delta$ オピオイド受容体に作用する薬物が、 $\mu$ オピオイド受容体に作用する薬物の問題点を解決した鎮痛薬となる可能性を示唆している。

10 現在、選択的に $\kappa$ オピオイド受容体に作用する薬物として、U50488Hに代表されるフェニル酢酸アミド骨格を有する化合物、チフアドム（Thifadom）に代表されるベンゾジアゼピン骨格を有する化合物、アパドリン（Apadoline）に代表されるフェノチアジン骨格を有する化合物、TRK-820に代表される4,5-エポキシモルヒナン骨格を有する化合物などが報告  
15 されている（株式会社ミクス発行、オピオイドのすべて、222-229（1999））。

また、 $\kappa$ オピオイド受容体を活性化することにより痛みが和らぐことが知られており、 $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストが鎮痛薬として有用であることが報告されている（株式会社ミクス発行、オピオイドのすべて、25-36（1999））。さらに、最近になって $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストが  
20 鎮搔痒作用を有することも報告されている（W098/23290）。

一方、特開昭58-46079、特開昭59-67276、特開昭60-139679または特開昭62-221679公報には、2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体が、カルシウム拮抗作用や血小板凝集作用を有し、高血圧、血栓症、狭心症、不整脈などの循環器系疾患の治療剤として有用であることが報告されている。

25 しかしながら、かかる2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体の $\kappa$ オピオイド受容体に対する作用は知られておらず、ましてや、アゴニストとして作用するのか、アンタゴニストとして作用するのかは全く推測できな



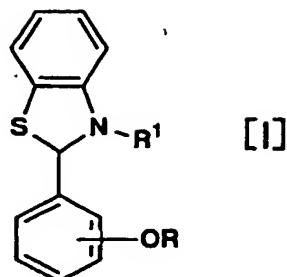
い。また、その鎮痛作用や鎮搔痒作用についても全く報告されていない。

医薬として有用な公知の2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体の新たな薬理作用を見出すこと、さらにはそれらの類縁体である新規な2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体を合成し、その有用な薬理作用を見出すことは非常に興味のある課題である。

### 発明の開示

本発明者等は、2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体の新たな薬理作用を見出す為に鋭意研究した結果、かかる2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体がヒト $\kappa$ オピオイド受容体に対して優れたアゴニスト作用を有し、痛みや痒みの治療剤として有用であることを見出した。さらに、2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体のアミノアルキレン基の窒素原子に水酸基、アルコキシ基または $-A_2-R^6$ などの新たな種々の置換基を導入した新規2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体を多数創製した後、それらも $\kappa$ オピオイド受容体アゴニスト作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

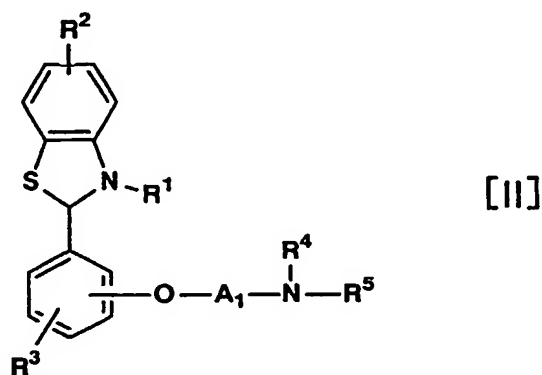
本発明は一般式〔I〕で表される化学構造を基本骨格とする化合物またはその塩類からなる $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストに関するものである。すなわち、2-フェニルベンゾチアゾリンのフェニル基にアミノグループを置換基として有するアルキル基を有し、かつ、2-フェニルベンゾチアゾリンの窒素原子にアシル基を有することが、 $\kappa$ オピオイド受容体アゴニスト作用の発現に重要である。



5

[式中、Rはアミノグループを置換基として有するアルキル基を示し；  
R¹はアシル基を示す。]

より具体的には、一般式 [ I I ] で表される化合物またはその塩類か  
10 らなるκオピオイド受容体アゴニストに関する。



15

[式中、R¹はアシル基を示し；

20 R²およびR³は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、シアノ基またはニトロ基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルアミノ基  
25 またはアリールアミノ基はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル

基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、シアノ基またはニトロ基で置換されていてもよく；

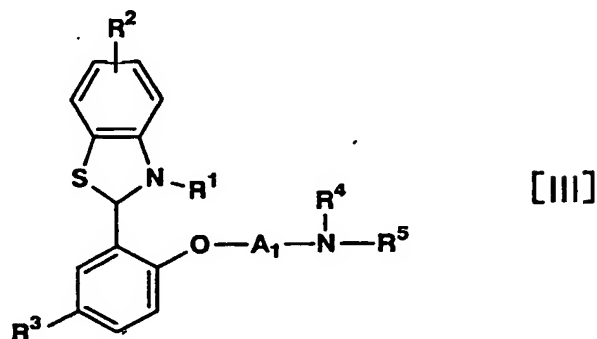
- 5  $R^4$  および  $R^5$  は同一または異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアシル基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアシル基はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基または複素環で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルチオ基、アリールチオ基または複素環は、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；
- 10  $R^4$  と  $R^5$  は結合して複素環を形成してもよく、該複素環はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアリールオキシ基はアリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；
- 15  $R^4$  と  $R^5$  は結合して複素環を形成してもよく、該複素環はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアリールオキシ基はアリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；
- 20  $R^4$  と  $R^5$  は結合して複素環を形成してもよく、該複素環はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアリールオキシ基はアリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；
- 25  $R^4$  と  $R^5$  は結合して複素環を形成してもよく、該複素環はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアリールオキシ基はアリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；

$A_1$ はアルキレン基を示す。]

また、一般式[I]および[I I]で表される化合物の内、一般式[I I I]で表される化合物またはその塩類は文献未知の新規化合物である。

5

10



[式中、 $R^1$ はアシル基を示し；

$R^2$ は水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子で置換されていてもよく；

15  $R^3$ はハロゲン原子またはアルコキシ基を示し；

$R^4$ はアルキル基またはシクロアルキル基を示し、該アルキル基はシクロアルキル、アリール、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく；

20  $R^4$ と $R^5$ は結合して水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはアルコキシアルキル基で置換されたピロリジン環を形成してもよく；

$R^5$ は水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基または $-A_2-R^6$ を示し；

25  $R^6$ は水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシアルコキシアルコキシ基、メルカプト基またはアルキルチオ基を示し；

$A_1$ および $A_2$ は同一または異なってアルキレン基を示す。

但し、 $R^4$ と $R^5$ が結合して水酸基またはそのエステルで置換されたピロ

リジン環を形成する場合は、 $R^2$ はハロゲン原子を示し、 $R^4$ と $R^5$ が結合してアルコキシアルキル基で置換されたピロリジン環を形成する場合は、 $R^2$ は水素原子を示し、 $R^6$ が水酸基またはそのエステルの場合、 $R^4$ はイソプロピル基を示す。]

5 上記で規定した各基について以下に詳しく説明する。

アミノグループを置換基として有するアルキルとは、置換または無置換のアミノ基を置換基とするアルキルを示し、より具体的には一般式 [II] で示される

10



を示す。

アルキルとは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル等の炭素数 1 ～ 6 個の直鎖または分枝鎖のアルキルを示す。

アシルとは、置換または無置換のカルボン酸の、ヒドロカルボニル、アルキルカルボニルまたはアリールカルボニルの構造部分を示し、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、モノクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル等の炭素数 1 ～ 12 個のアシルを示す。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。

25 シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の炭素数 3 ～ 8 個の環状のシクロアルキルを示す。

アリールとは、フェニル、トリル、キシリル、メシチル等の単環式芳香族炭化水素基、インデニル、ナフチル、フェナントリル、アントリル、ピレニル等の縮合環式芳香族炭化水素基を示す。

5 アルコキシとは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペン  
10 キシ、イソペントキシ、n-ヘキシルオキシ等の炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖のアルコキシを示す。

複素環とは、1～4個の同一または異なる窒素原子、酸素原子または硫黄原子を環内に有する飽和若しくは不飽和の単環式複素環または縮合  
10 多環式複素環を示す。

飽和の単環式複素環の具体例としては、窒素原子を環内に有するピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン等；酸素原子を環内に  
15 有するテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等；硫黄原子を環内に有するテトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピオン等；窒素原子と酸素原子を環内に有するモルホリン等；窒素原子と硫黄原子を環内に  
有するチオモルホリン等が挙げられる。

飽和の単環式複素環はベンゼン環等と縮合してテトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等の縮合多環式複素環を形成してもよい。

20 不飽和の単環式複素環の具体例としては、窒素原子を環内に有するピリジン、ピリミジン、ピロール、イミダゾール等；酸素原子を環内に有するフラン等；硫黄原子を環内に有するチオフェン等；窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾール等；窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾール等の単環式複素環が挙げられる。

25 不飽和の単環式複素環はベンゼン環等と縮合してインドール、キノリン、フェナントリジン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール等の縮合多環式複素環を形成してもよい。

アルキレンとは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレ

- ン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、エチルメチレン、プロピルメチレン、イソプロピルメチレン、ブチルメチレン、イソブチルメチレン、s-ブチルメチレン、tert-ブチルメチレン、ジメチルエチレン、エチルエチレン、プロピルエチレン、イソ
- 5 プロピルエチレン、メチルトリメチレン等の1～6個の直鎖または分枝鎖のアルキレンを示す。

以下、特記なき限り一般式[I]で表わされる化合物群を、より具体的には一般式[I I]で表される化合物群を本化合物という。

- 水酸基のエステルとは、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸等
- 10 とのエステルを示す。アルキルカルボン酸の例としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、2,2-ジメチルプロパン酸等が挙げられ、アリールカルボン酸の例としては安息香酸、トルイル酸等が挙げられる。

- カルボキシ基のエステルとは、アルキルアルコール、アリールアルコール等とのエステルを示す。アルキルアルコールの例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等が挙げられ、アリール
- 15 アルコールの例としては、フェノール、クレゾール、ナフトール等が挙げられる。

- 本化合物がカルボキシ基を置換基として有する場合、そのカルボキシ基は、アルキルアミン、アリールアミン等とアミドを形成してもよい。
- 20 アルキルアミンの例としては、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン等が挙げられる
- アリールアミンの例としては、アニリン、ジフェニルアミン、エチルフェニルアミン等が挙げられる。

- 本化合物において、水酸基、メルカプト基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基または複素環の窒素原子は保護基で保護されて
- 25 いてもよい。

水酸基の保護基とは、ベンジルオキシメチル基、アリル基、ベンジル

基、p-メトキシベンジル基、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、テ  
トラヒドロフラニル基等の置換または無置換のアルキル基；メトキシカ  
ルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-  
ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカル  
5 ボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカ  
ルボニル等の置換または無置換のエステル基；トリメチルシリル基、ト  
リエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシ  
リル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換または無置換のシリル  
基などの水酸基の保護基として汎用されるものを示す。

10 メルカプト基の保護基とは、メトキシメチル基、イソブトキシメチル  
基、ベンジルチオメチル基、フェニルチオメチル基、ベンジル基、p-メ  
トキシベンジル基、tert-ブチル基、トリチル基、テトラヒドロピラニル  
基等の置換または無置換のアルキル基；アセチル基、プロピオニル基、  
ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル等、テノイル基等の置換または  
15 無置換のアシル基；メトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基  
、ベンジルオキシカルボニル基等の置換または無置換のエステル基；エ  
チルチオ基、tert-ブチルチオ基、フェニルチオ基等の置換チオ基などの  
メルカプト基の保護基として汎用されるものを示す。

アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基または複素環の窒素  
20 原子の保護基とは、アリル基、ベンジル基、トリチル基、(4-メトキシフ  
ェニル)ジフェニルメチル基、ジフェニルメチル基等の置換または無置換  
のアルキル基；ホルミル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリ  
フルオロアセチル基、ピコリノイル基、ベンゾイル基等の置換または無  
置換のアシル基；メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、t  
25 ert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、  
ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェ  
ノキシカルボニル基等のエステル基、メタンスルホニル基、ベンゼンス



ルホニル基、トルエンスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル基等の置換または無置換のスルホニル基などのアミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基または複素環の窒素原子の保護基として汎用されるものを示す。

- 5     本発明における『塩類』とは、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、乳酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニア、ヨウ化メチル等との四級塩などが挙げられる。
- 10

本化合物に幾何異性体または光学異性体が存在する場合は、それら異性体も本発明の範囲に含まれる。

- 15     さらに、本化合物は水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。本発明におけるの好ましい例としては、下記のものが挙げられる。

(1) 一般式 [ I I ] で規定された各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる化合物またはその塩類を有効成分からなる  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニスト

- 20     1)  $R^2$  および  $R^3$  : 同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基であって、該アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよい。

- 2)  $R^4$  および  $R^5$  : 同一または異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基であって、  
25     、該アルキル基がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、メルカプト基、アルキルチオ基または複素環で置換されていても

よく、さらに前記アルキル基またはアルコキシ基が、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはアルコキシアルコキシ基で置換されているともよい。

- 3)  $R^4$  と  $R^5$  :  $R^4$  と  $R^5$  が結合してピロリジン環またはピペリジン環を形成してもよく、該ピロリジン環またはピペリジン環がアルキル基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されているともよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されているともよい。

- さらに、一般式 [ I I ] で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類からなる  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニストがさらに好ましい

$R^1$  : アシル基、

$R^2$  : 水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基であって、該アルキル基がハロゲン原子で置換されているともよい、

- 15  $R^3$  : ハロゲン原子またはアルコキシ基、

$R^4$  : 水素原子、アルキル基、シクロアルキル基であって、該アルキル基がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されているともよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されているともよく、

- 20  $R^4$  と  $R^5$  :  $R^4$  と  $R^5$  が結合してピロリジン環またはピペリジン環を形成してもよく、該ピロリジン環またはピペリジン環がアルキル基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されているともよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されているともよく、

- 25  $R^5$  : アルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基であって、該アルキル基がシクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくは

そのエステル、アルコキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、メルカプト基、アルキルチオ基または複素環で置換されていてもよく、さらに前記アルコキシ基が、水酸基、アルコキシ基またはアルコシアルコキシ基で置換されていてもよく、

5  $A_1$  : アルキレン基。

特に一般式 [ I I ] で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類からなる  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニストが特に好ましい

$R^1$  : アシル基、

10  $R^2$  : 水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基であって、該アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよく、

$R^3$  がハロゲン原子またはアルコキシ基、

$R^4$  : アルキル基またはシクロアルキル基であって、該アルキル基がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、

15  $R^4$  と  $R^5$  が結合してピロリジン環を形成してもよく、該ピロリジン環がアルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、

20  $R^5$  : アルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基であって、該アルキル基が水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、メルカプト基またはアルキルチオ基で置換されていてもよく、さらに前記アルコキシ基がアルコキシ基またはアルコシアルコキシ基で置換されていてもよく、

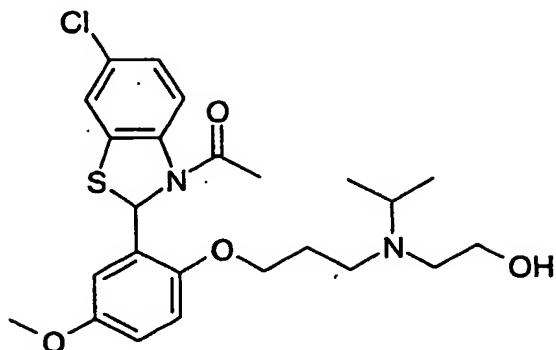
$A_1$  がアルキレン基。

25 本発明における特に好ましい具体例として、下記化合物およびその塩類からなる  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニストが挙げられる。

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロ

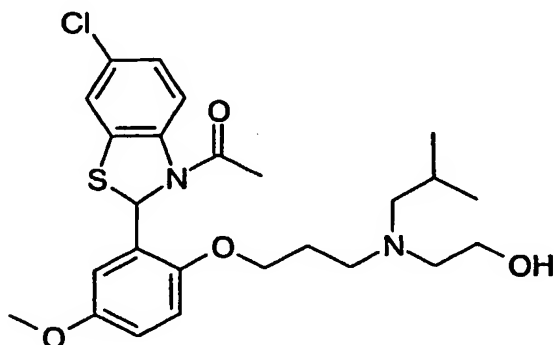
ピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

5



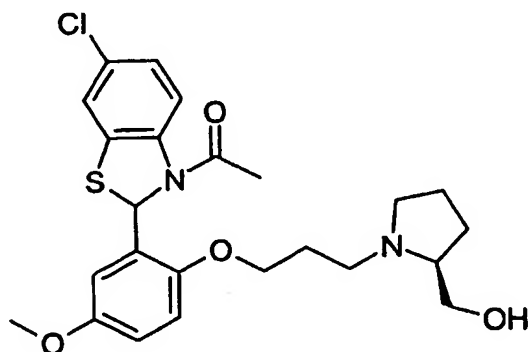
10 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メチル  
プロピル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

15



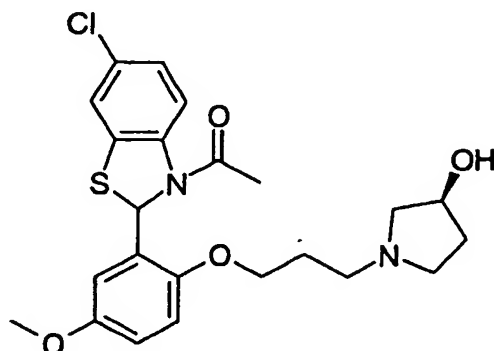
20 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((2S)-2-ヒドロキシメチルアゾラン-1-  
イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

25



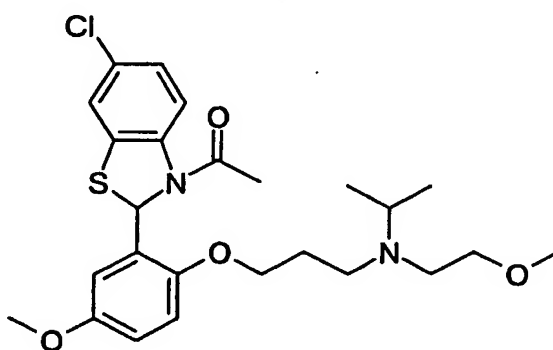
3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((3S)-ヒドロキシアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

5



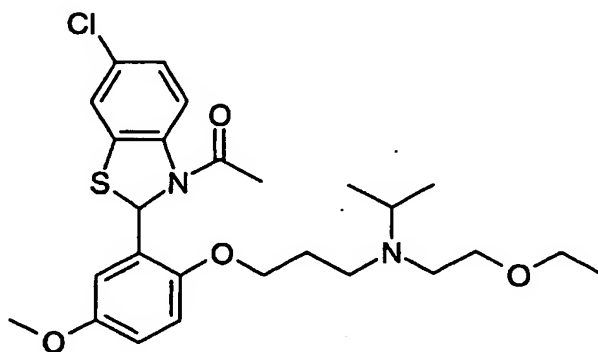
10 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

15



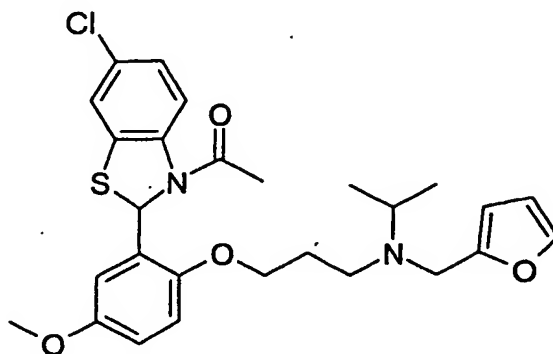
20 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

25



3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(フラン-2-イルメチル)-N-イソプロ  
ピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

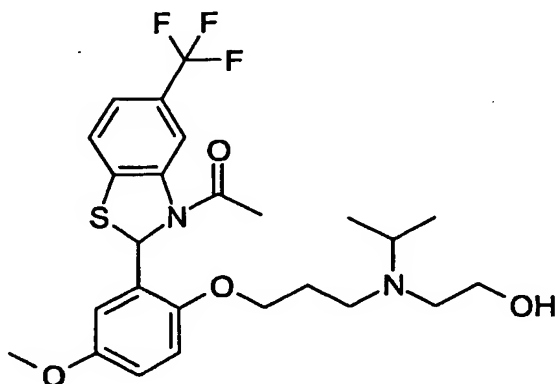
5



10

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミ  
ノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-5-トリフルオロメチルベンゾチア  
ゾリン

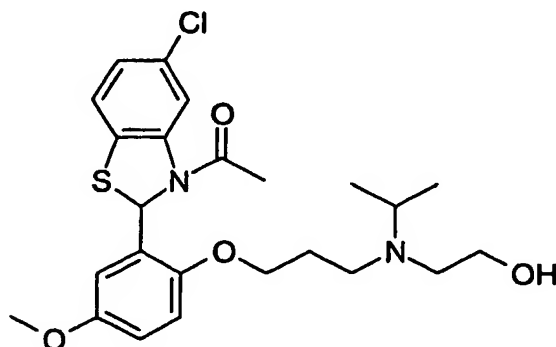
15



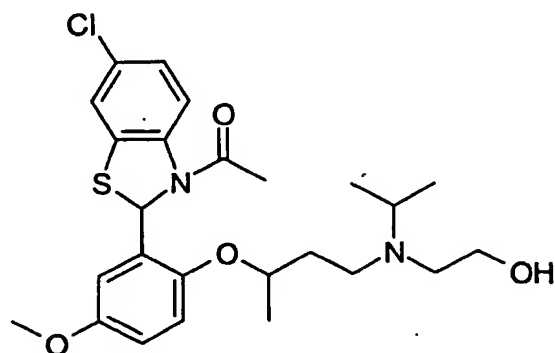
20

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロ  
ピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

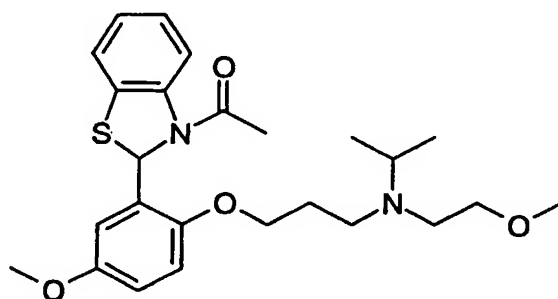
25



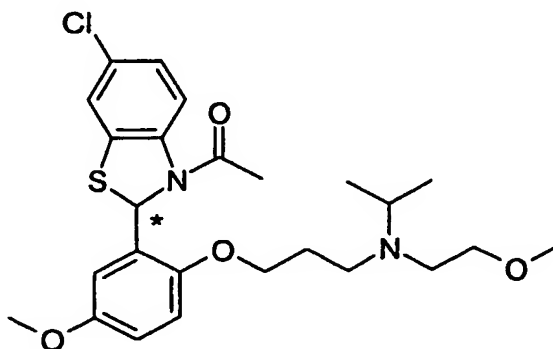
3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロ  
ピルアミノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリ  
ン



3-アセチル-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)  
プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

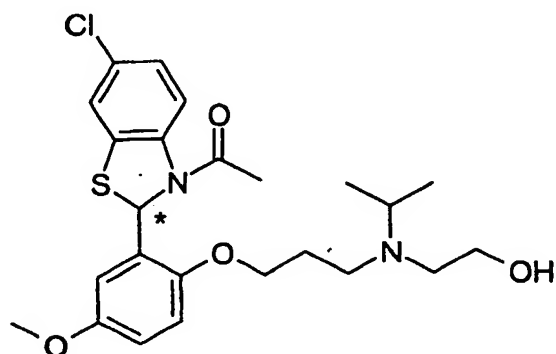


20 (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエ  
チル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン



(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソ  
プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

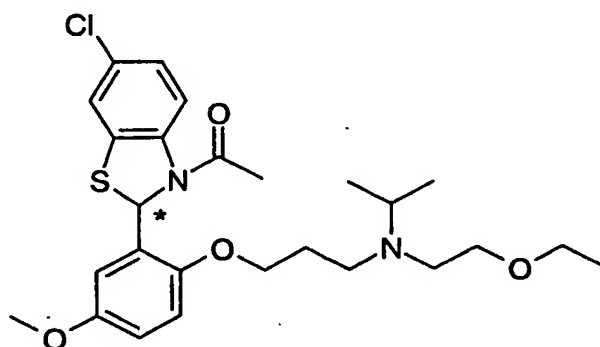
5



10

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソ  
プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

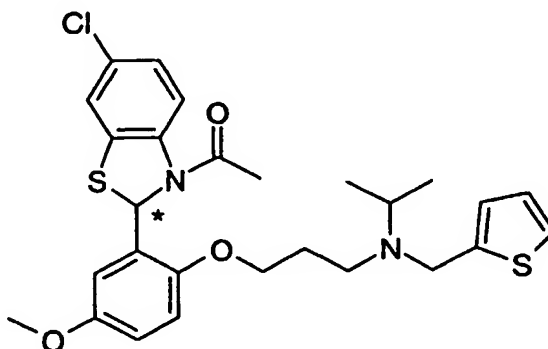
15



20

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(チオフェン-  
2-イルメチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリ  
ン

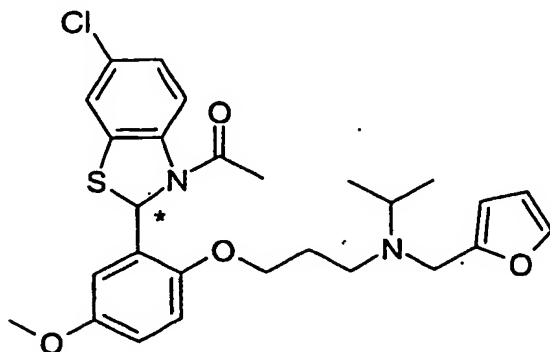
25





(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(フラン-2-イルメチル)-N-イソ  
プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

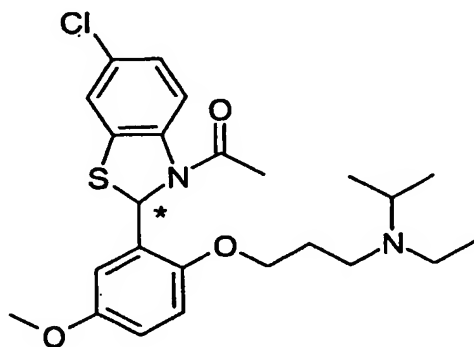
5



10

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ)  
プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

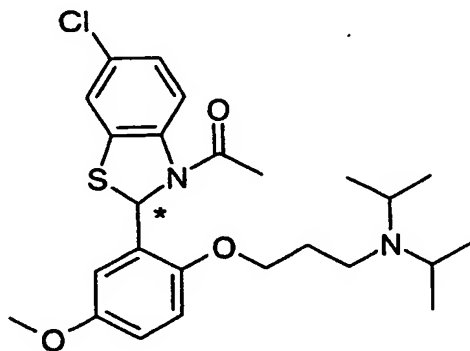
15



(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N,N-ジイソプロピルアミノ)プロ  
ポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

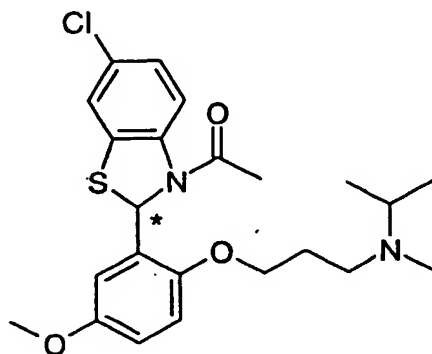
20

25



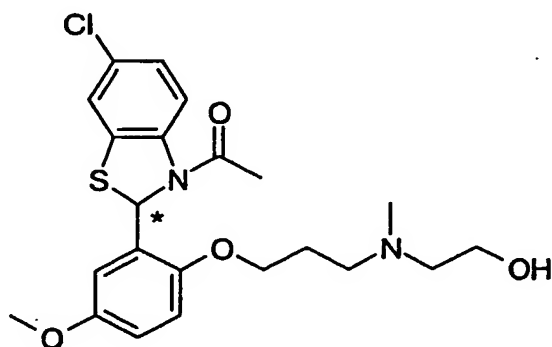
(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

5



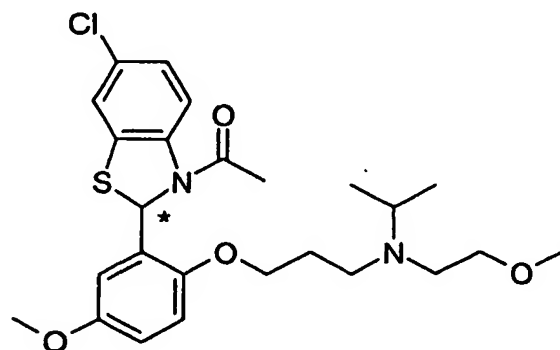
10 (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

15



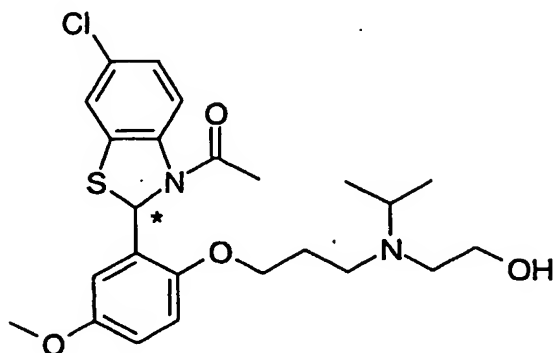
20 (-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

25



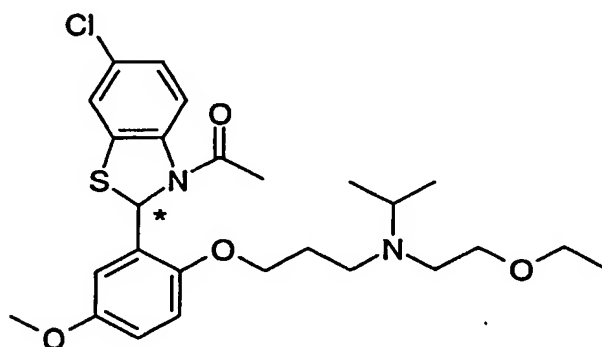
(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソ  
プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

5



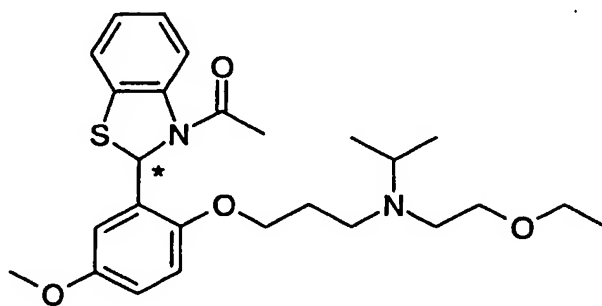
10 (-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソ  
プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

15



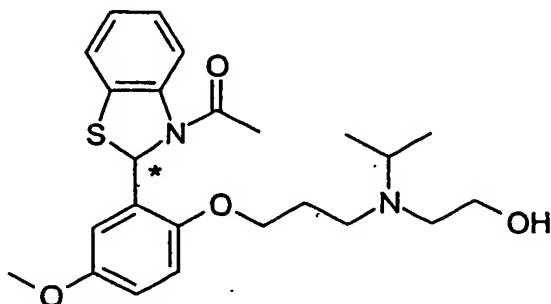
(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミ  
20 ノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

25



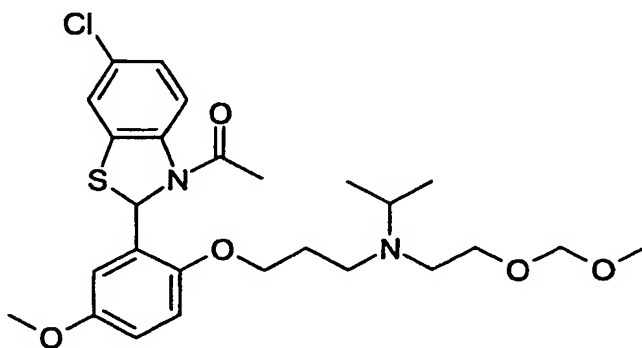
(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

5



10 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシメチルオキシエチル))アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

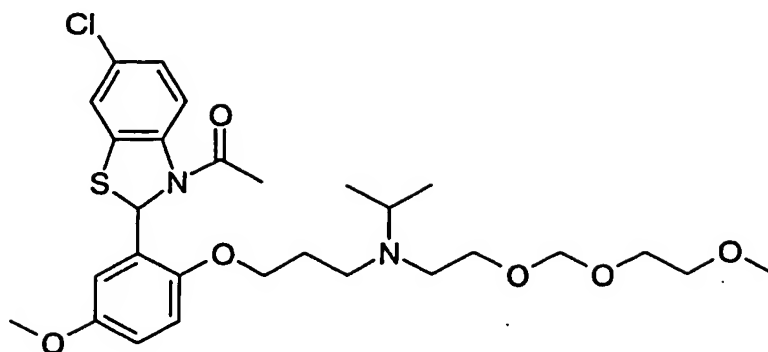
15



20 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-(2-メトキシエトキシメトキシ)エチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

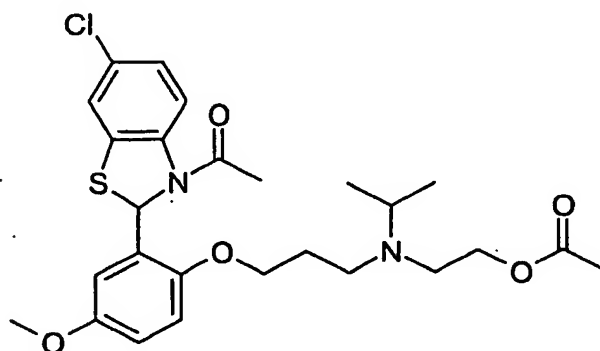
25

5



2-[2-(3-(N-(2-アセトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロベンゾチアゾリン

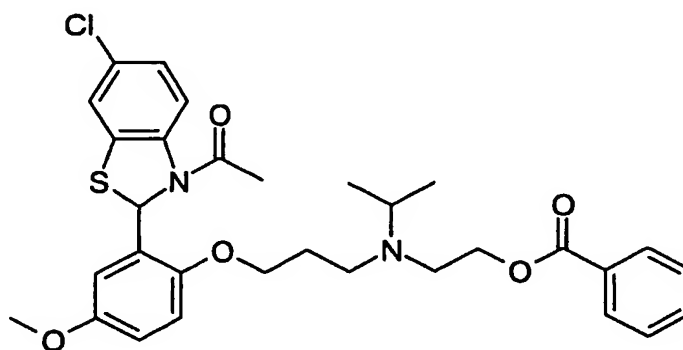
10



15

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-フェニルカルボキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

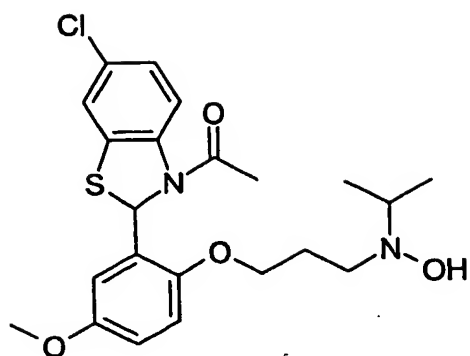
20



25

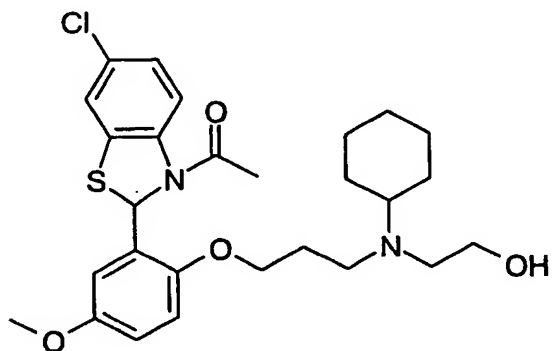
3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

5



3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-シクロヘキシル-N-(2-ヒドロキシエ  
チル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

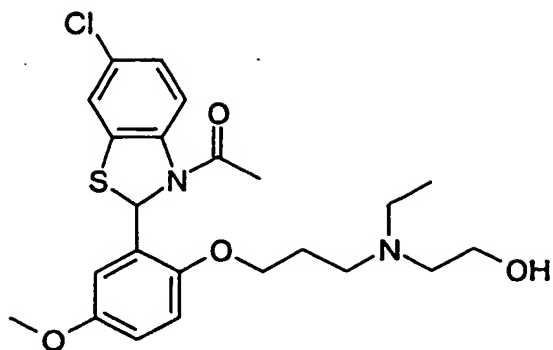
10



15

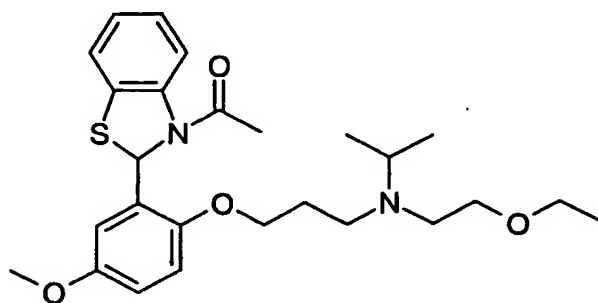
3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)ア  
ミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

5



3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

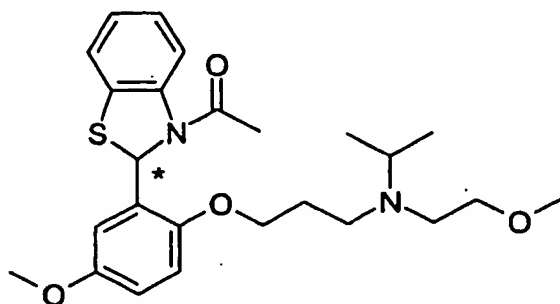
10



15

(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

20



25 式[I I I]で表される化合物の好ましい例としては、下記のものが挙げられる

(1) 一般式[I I I]で規定された各基が以下の基からなる化合物ま

たはその塩類

$R^1$  : アシル基、

$R^2$  : 水素原子、

$R^3$  : アルコキシ基、

5  $R^4$  : アルキル基、

$R^4$ と $R^5$  :  $R^4$ と $R^5$  が結合してアルコキシ基またはアルコキシアルキル基で置換されたピロリジン環を形成してもよく、

$R^5$  : 水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基または $-A_2-R^6$ 、

10  $R^6$  : アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基またはアルコキシアルコキシアルコキシ基、

$A_1$ および $A_2$  : 同一または異なってアルキレン基。

(2) 一般式 [ I I I ] で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類

$R^1$  : アシル基、

15  $R^2$  : ハロゲン原子、

$R^3$  : アルコキシ基、

$R^4$ がアルキル基、

$R^4$ と $R^5$  :  $R^4$ と $R^5$  が結合して水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されたピロリジン環を形成してもよく、

20  $R^5$  : 水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、または $-A_2-R^6$ 、

$R^6$  : アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基またはアルコキシアルコキシアルコキシ基、

$A_1$ および $A_2$  : 同一または異なってアルキレン基。

(3) 一般式 [ I I I ] で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類

25

$R^1$  : アシル基、

$R^2$  : 水素原子またはハロゲン原子、



$R^3$ : アルコキシ基、

$R^4$ : イソプロピル基、

$R^5$ :  $-A_2-R^6$ 、

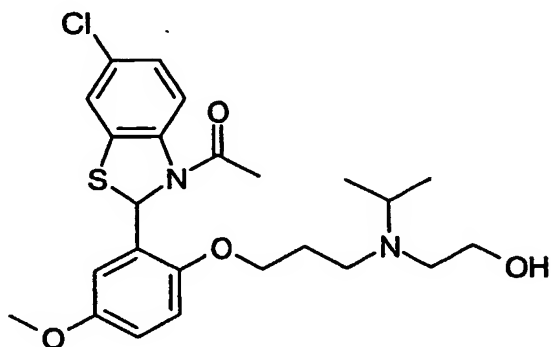
$R^6$ : 水酸基若しくはそのエステル、

5  $A_1$  および  $A_2$ : 同一または異なってアルキレン基。

式 [I I I] で表される化合物の特に好ましい具体例として、下記化合物およびその塩類が挙げられる。

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

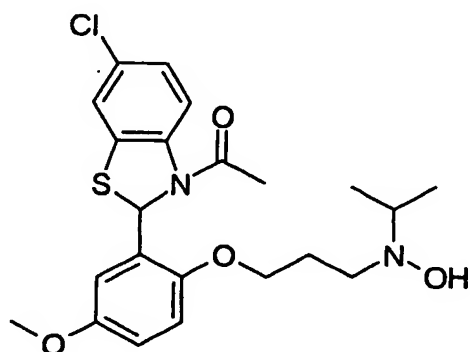
10



15

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

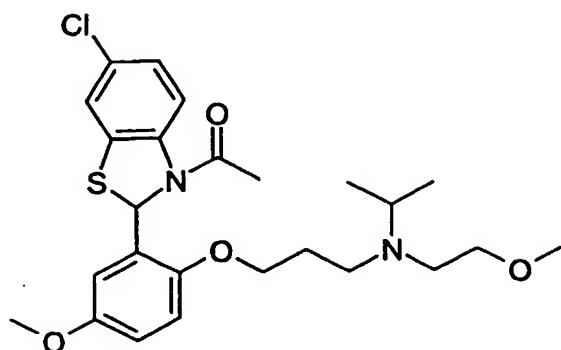
20



25

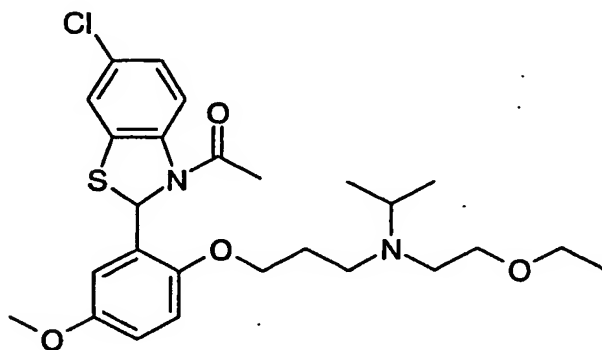
3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

5



3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

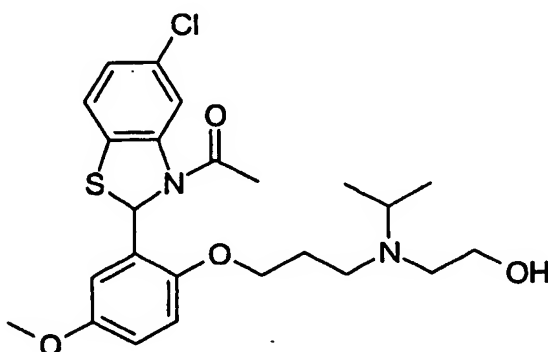
10



15

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

20

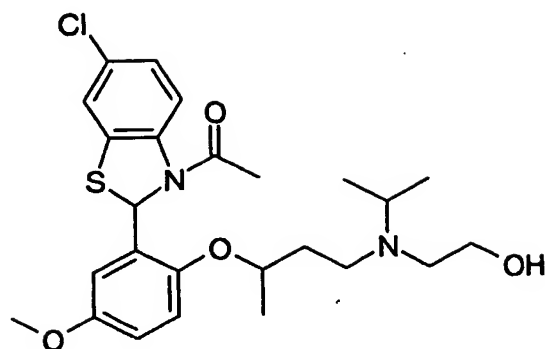


25

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリ

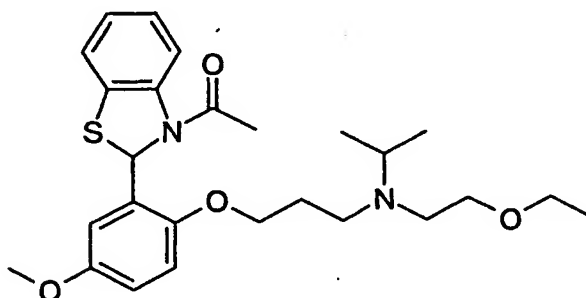
ン

5



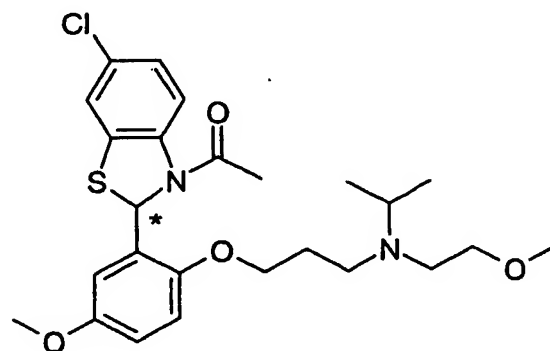
3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)  
10 プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

15



(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエ  
チル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

20

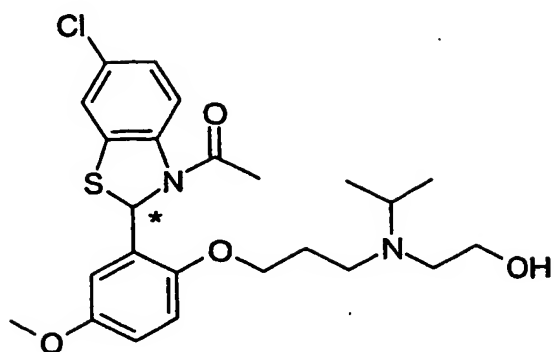


25

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソ

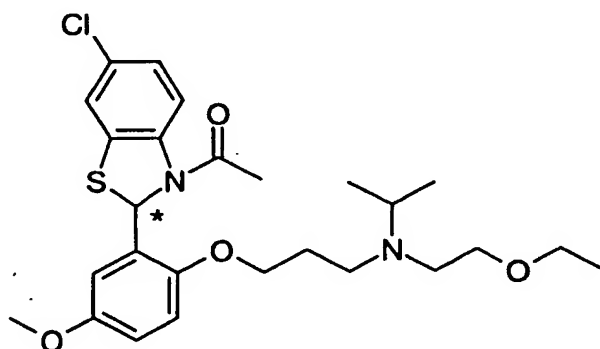
プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

5



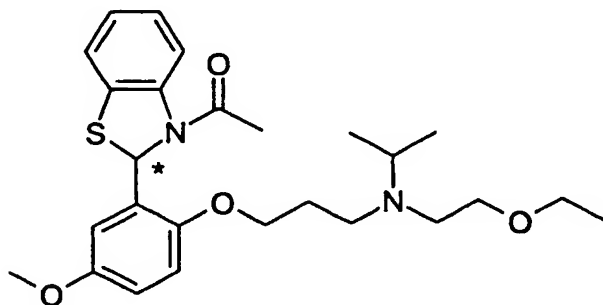
(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソ  
10 プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

15



(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミ  
20 ノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

20

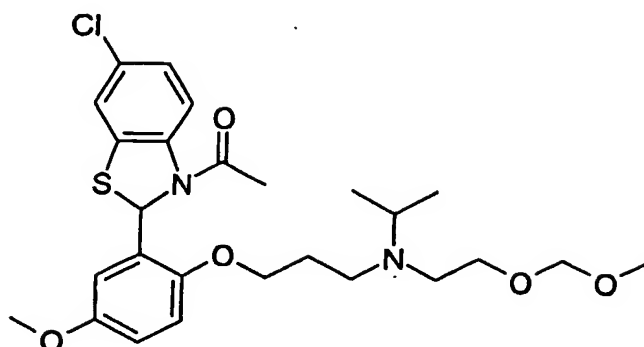


25

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシメチ

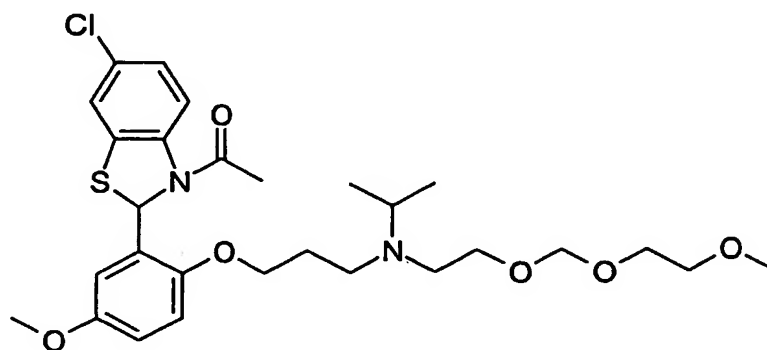
ルオキシエチル))アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチア  
 ソリン

5



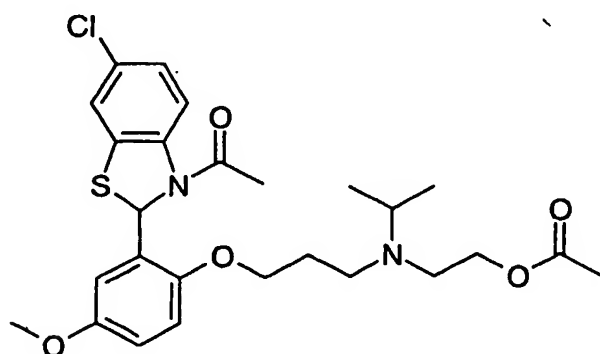
3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-(2-メトキシエ  
 トキシメトキシ)エチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベン  
 ソチアソリン

15



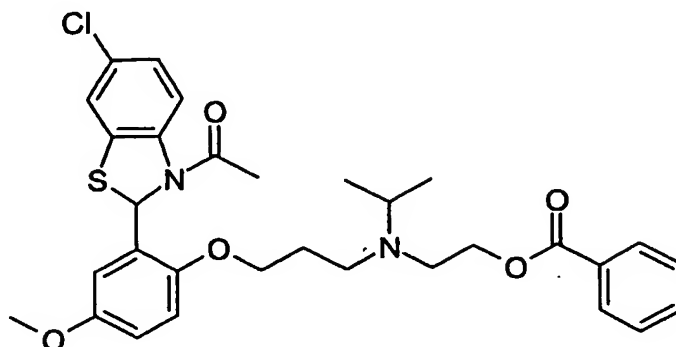
2-[2-(3-(N-(2-アセトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキ  
 シ)-5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロベンゾチアソリン

25



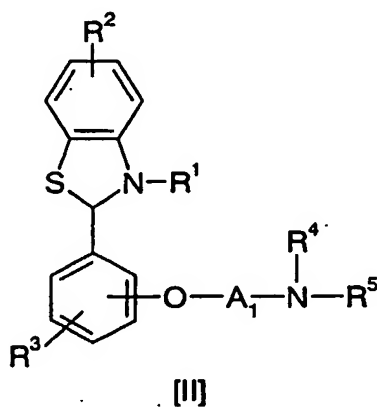
3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-フェニルカルボキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

5



- 10 本化合物は、特開昭58-46079、特開昭59-67276、特開昭60-139679または特開昭62-221679公報、の記載に基づいて製造することができるが、新規化合物の製造方法を下記に説明する。それらの化合物は下記の製造方法に限定されることなく、汎用されている種々の製造方法を用いて製造することもできる。尚、本化合物の詳細な製造方法については、後述の
- 15 実施例（本化合物の製造例の項）で説明する。

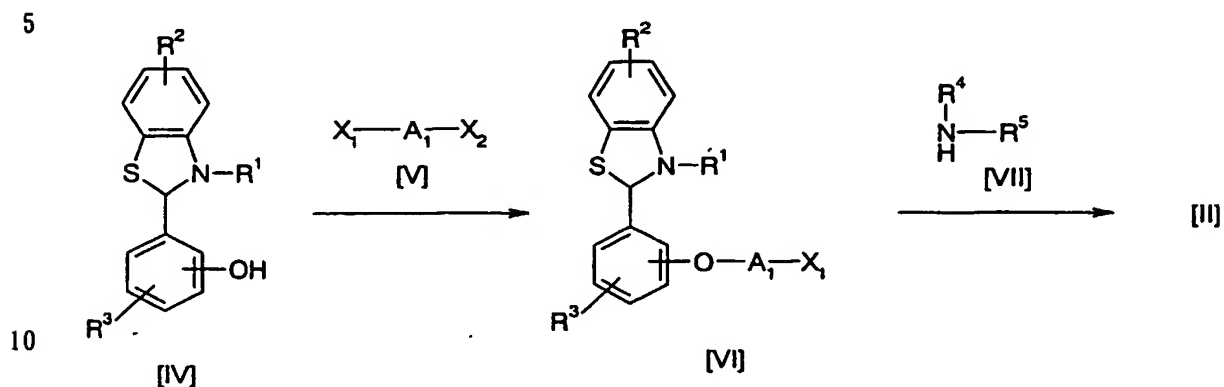
20



- 本化合物 [I I] は、合成経路 1 に従い合成できる。すなわち、化合物 [I V] とハロゲン化アルキル [V] をジメチルホルムアミド (DMF)
- 25 等の有機溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、0℃から80℃の範囲で、30分から24時間反応させて化合物 [V I] を合成した後、ついで、

化合物 [V I] とアミン誘導体 [V I I] をDMF等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下、室温から80℃の範囲で、30分から24時間反応させることで、本化合物[I I]を得ることができる。

#### 合成経路 1

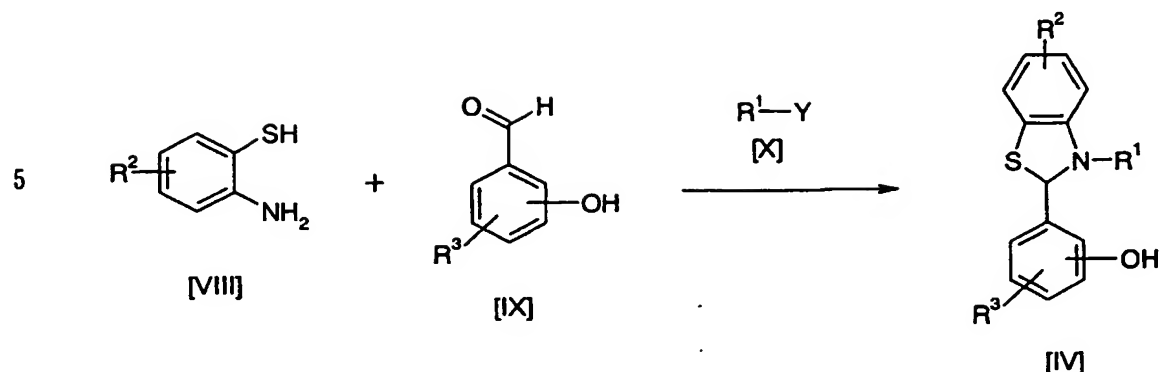


上記の化合物 [I V] は、合成経路 2 に従い合成できる。すなわち、アミノチオフェノール誘導体 [V I I I] とアルデヒド誘導体 [I X] をトルエン等の有機溶媒中、室温から80℃で、30分から24時間反応させた後、ベンゾチアゾリン環の窒素原子をN-アセチルイミダゾール等の R<sup>1</sup> 導

15

入活性体 [X] によりアシル化することで、化合物 [I V] を得ることができる。

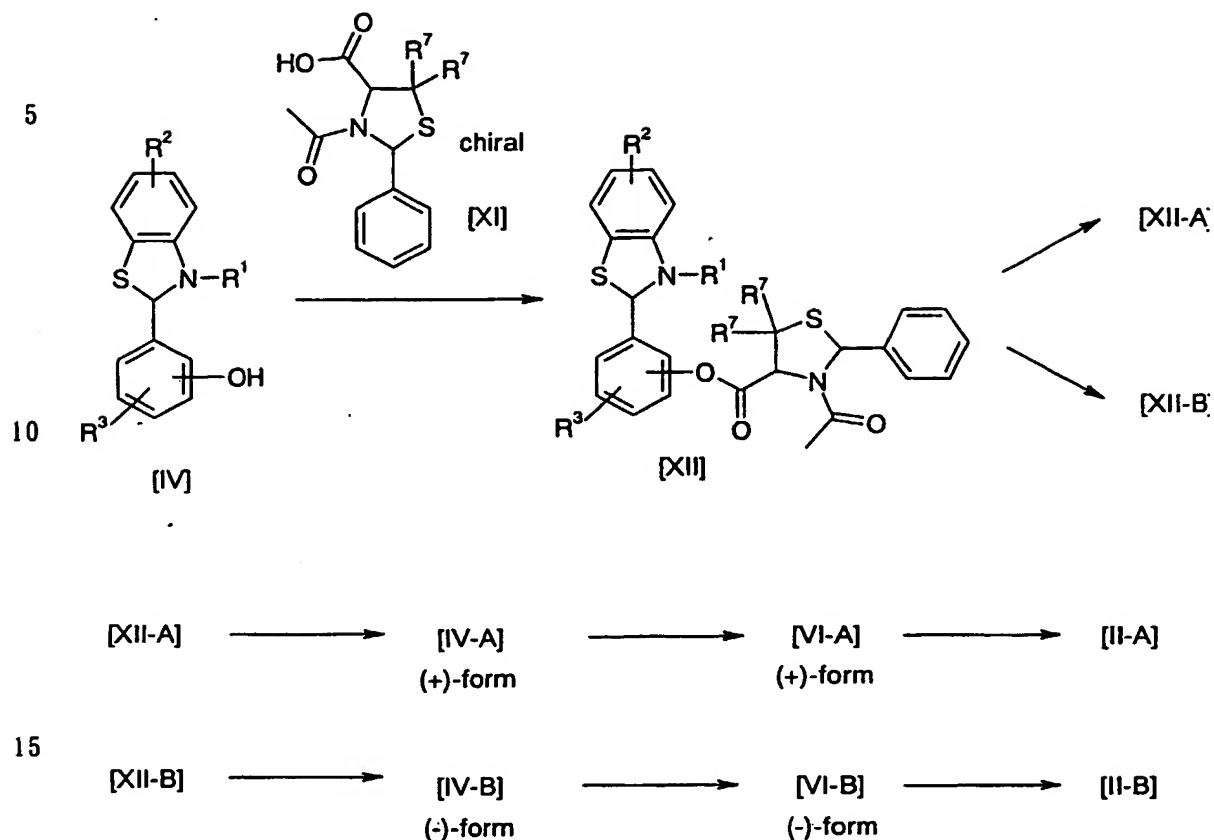
## 合成経路 2



- 10 また、化合物 [I V] は、合成経路 3 に従い光学分割でき、それぞれの光学活性体を合成することができる。すなわち、化合物 [I V] とカルボン酸誘導体 [X I] を、DMF等の有機溶媒中、ジメチルアミノピリジン等の触媒存在下、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて脱水縮合させることで化合物 [X I I] を得た後、得られた化合物
- 15 [X I I] をエタノール等の溶媒を用いて分別結晶化することで、ジアステレオマーの関係にある光学活性体 [X I I -A] および光学活性体 [X I I -B] を得ることができる。さらに光学活性体 [X I I -A] および光学活性体 [X I I -B] をそれぞれアルカリ加水分解することで、旋光性がプラスを示す光学活性体 [I V -A] および旋光性がマイナスを示す光学活性体
- 20 [I V -B] を得ることができる。これら化合物 [I V -A] および化合物 [I V -B] を、合成経路 1 で示した方法の出発物質として用いることで、光学異性体の関係にある化合物 [V I -A] と化合物 [V I -B] を得ることができる。また、式で示されるアミン誘導体と反応させることにより、光学活性体である式 [I I -A] と式 [I I -B] で示される化合物をそれぞれ得
- 25 ることができる。

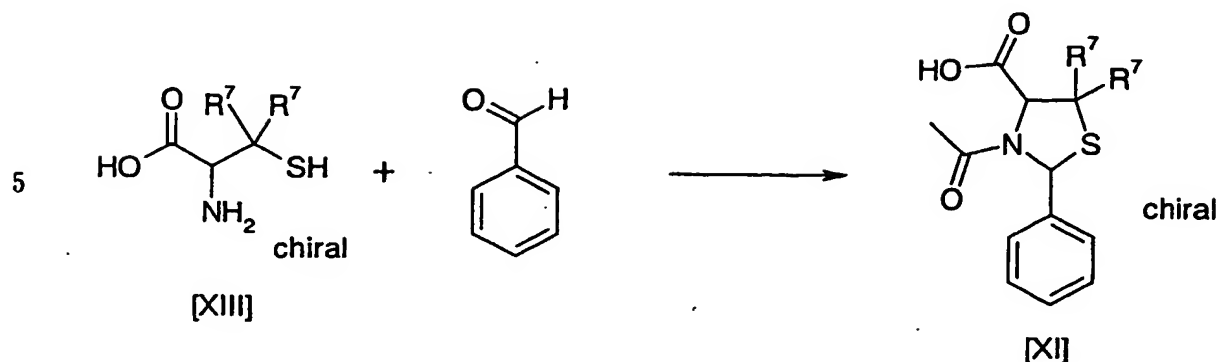


## 合成経路 3



上記の合成経路 3 で用いたカルボン酸誘導体 [X I] は、合成経路 4  
 20 により合成できる。すなわち、光学活性なアミノチオール誘導体 [X I  
 I I] を水等の溶媒中、ベンズアルデヒドと 0℃ から室温で、1 時間から 2  
 4 時間反応させた後、得られる結晶を水等の溶媒中、無水酢酸等の存在下、  
 室温から 80℃ で、30 分から 12 時間反応させることで、カルボン酸誘導体  
 [X I] を得ることができる。

## 合成経路 4

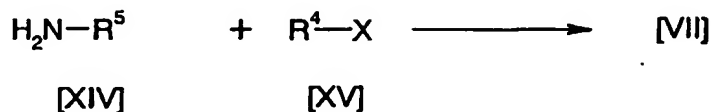


上記の合成経路 1 で用いたアミン誘導体 [V I I] は、文献（特開200  
 10 0-344821、Tetrahedron 1996, 52, (10), 3473-86、J. Med. Chem. 1973, 1  
 6, 736-9、J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1582）に記載の方法、合成経路 5、  
 合成経路 6、合成経路 7、合成経路 8 または合成経路 9 に従い合成でき  
 る。

すなわち、合成経路 5 においては、化合物 [X I V] とハロゲン化アル  
 15 キルをDMF等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、室温から8  
 0℃で、30分から24時間反応させることで、アミン誘導体 [V I I] を得  
 ることができる。

## 合成経路 5

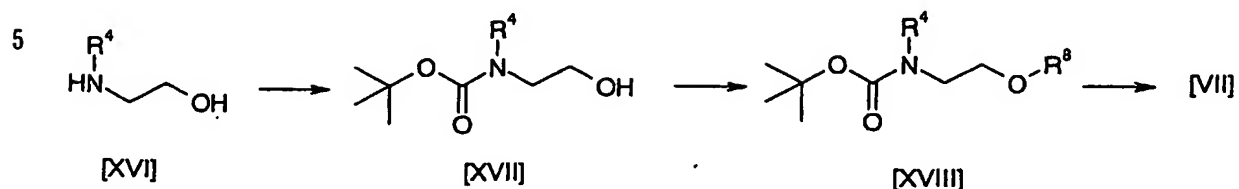
20



合成経路 6 においては、化合物 [X V I] と二炭酸ジブチルをテトラ  
 25 ヒドロフラン等の有機溶媒中、0℃から室温で、30分から24時間反応させ、  
 得られる化合物 [X V I I] とハロゲン化アルキル をDMF等の有機溶媒中、  
 水素化ナトリウム等の塩基存在下、0℃から室温で、30分から24時間反応

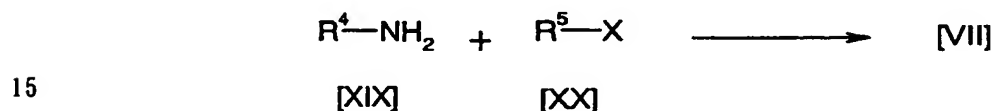
させた後、得られた化合物 [X V I I I] を塩化水素酢酸エチル溶液等で脱保護することでアミン誘導体 [V I I] を得ることができる。

#### 合成経路 6



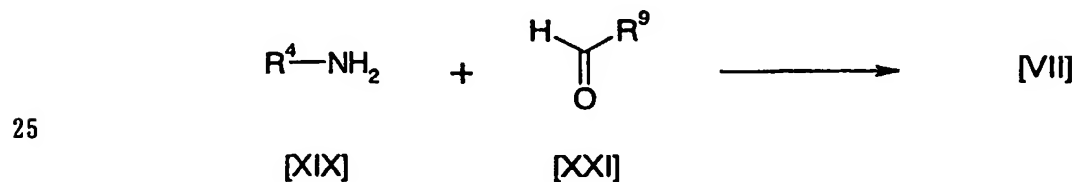
合成経路 7 においては、化合物 [X I X] と化合物 [X X] を DMF 等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、室温から 80℃ で 30 分から 24 時間反応させることでアミン誘導体 [V I I] を得ることができる。

#### 合成経路 7



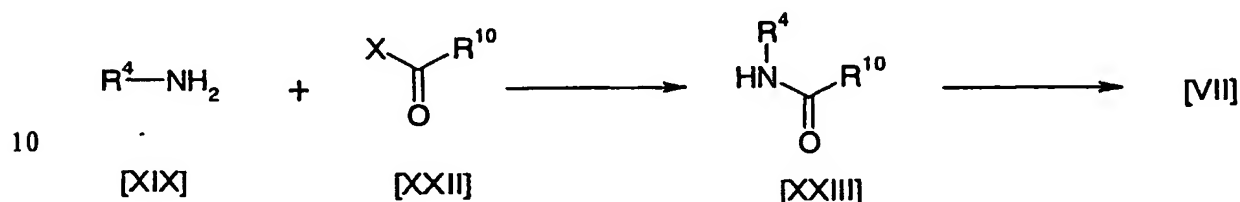
合成経路 8 においては、アミン誘導体 [X I X] とアルデヒド誘導体 [X X I] をベンゼン等の有機溶媒中、無水硫酸ナトリウム等の存在下、室温から 60℃ で、1 時間から 24 時間反応させた後、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤により還元することでアミン誘導体 [V I I] を得ることができる。

#### 合成経路 8



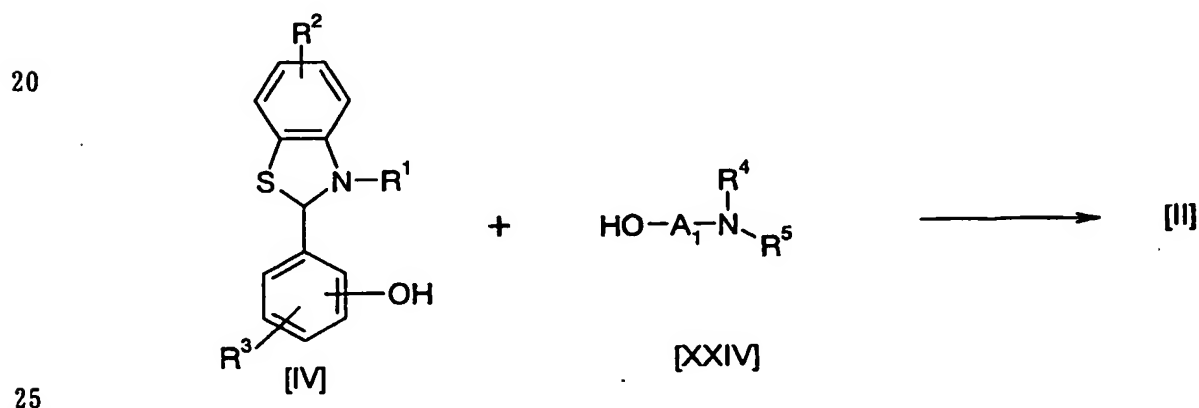
合成経路 9 においては、アミン誘導体 [X I X] とカルボニル化合物 [X X I I] を塩化メチレン等の有機溶媒中、N-メチルモルホリン等の塩基存在下、0℃から室温で30分から24時間反応させた後、得られたアミド化合物 [X X I I I] をジエチルエーテル等の有機溶媒中、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤により、0℃から40℃で、30分から24時間反応させることでアミン誘導体 [V I I] を得ることができる。

#### 合成経路 9



本発明の化合物 [I I] は、合成経路 2 とは別の合成経路 10 に従い合成することもできる。すなわち、化合物 [I V] とアルコール誘導体 [X X I V] をテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等の縮合剤存在下、0℃から40℃で、30分から24時間反応させることで化合物 [I I] を得ることができる。

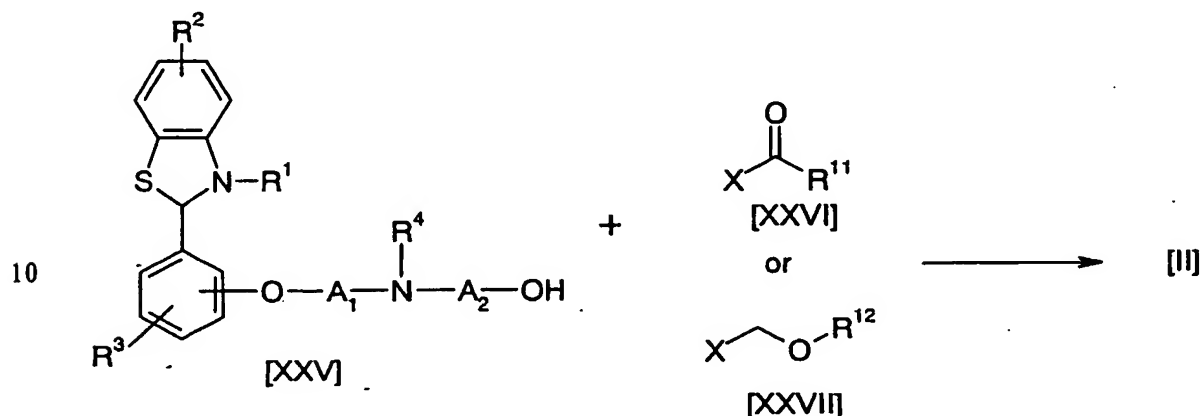
#### 合成経路 10



本発明の化合物 [I I] は、合成経路 2 とは別の合成経路 11 に従い合成することもできる。すなわち、化合物 [X X V] (合成経路 1 で合成

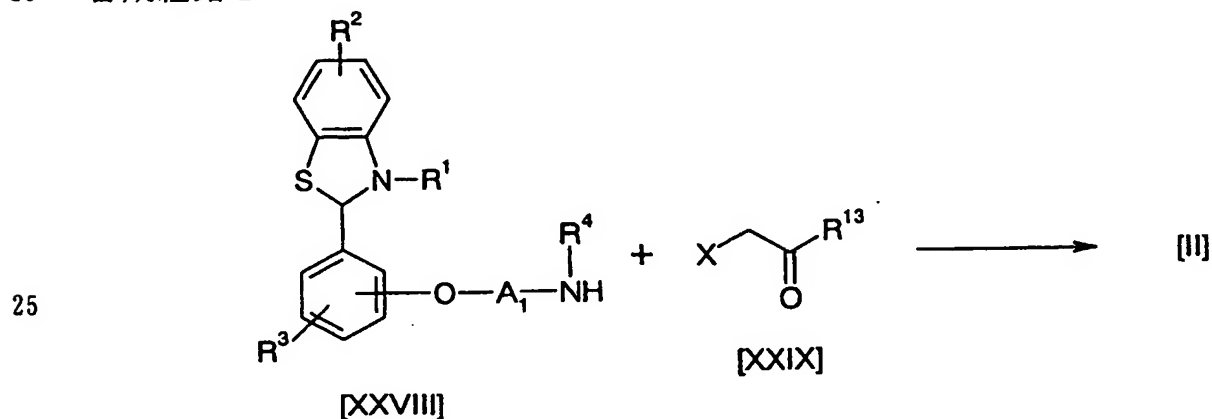
される化合物 [I I I] に含まれる化合物) と酸ハロゲン化物 [X X V I] 又はアルキルハロゲン化物 [X X V I I] を塩化メチレン等の有機溶媒中、ピリジン等の塩基存在下、0℃から40℃で、30分から24時間反応させることで化合物 [I I] を得ることができる。

# 5 合成経路 1 1



本発明の化合物 [I I] は、合成経路 2 とは別の合成経路 1 2 に従い  
 15 合成することもできる。すなわち、化合物 [X X V I I I] (合成経路 1  
 で合成される化合物 [I I I] に含まれる化合物) とアルキルハロゲン  
 化物 [X X I X] を DMF 等の有機溶媒中、炭酸カリウム存在下、室温から  
 80℃で30分から24時間反応させることで、化合物 [I I] を得ることがで  
 きる。

# 20 合成経路 1 2



上記の合成経路により製造された本化合物は、汎用されている技術を用いて、前述のような塩にすることもできる。

本化合物の新たな薬理作用を見出す為に、本化合物のGTP結合活性測定系における $\kappa$ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性試験を実施し、  
5 それらの試験における本化合物の効果について評価検討した。その詳細については、後述の実施例（薬理試験の項）で説明するが、本化合物は優れた $\kappa$ オピオイド受容体アゴニスト活性（作用）を有することを見出した。さらに、この $\kappa$ オピオイド受容体アゴニスト作用を有する本化合物が鎮痛効果を有することを確認するため、マウス酢酸ライシング法を用いた抗侵害刺激作用試験を実施した。その結果、本化合物は優れた鎮痛効果を有することを見出した。  
10

前述したように $\kappa$ オピオイド受容体に対するアゴニスト作用は、鎮痛や鎮搔痒作用と深く関係していることが報告されており、リウマチ性疾患、例えば、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、変形性関節症、痛風、リウマチ熱等の各種の疾病に基づく痛みや痒みをコントロールできる薬物として非常に期待される。  
15

本化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。

例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、  
20  
25

パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤などを必要に応じて使用して調製することができる。

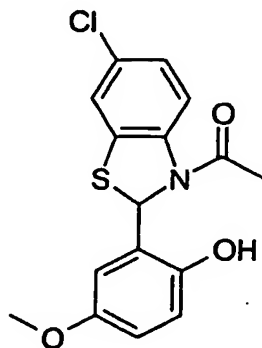
- また、注射剤、点眼剤等の非経口剤であれば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤などを必要に応じて使用して調製することができる。
- 10 本化合物の投与量は、症状、年齢、剤形等により適宜選択することができる。例えば、経口剤であれば通常1日当たり0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgを1回または数回に分けて投与することができる。

#### 15 発明を実施するための最良の形態

以下に、本化合物の製造例、製剤例ならびに薬理試験の結果を示す。尚、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

##### 参考例1

- 20 3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (参考化合物1-1)



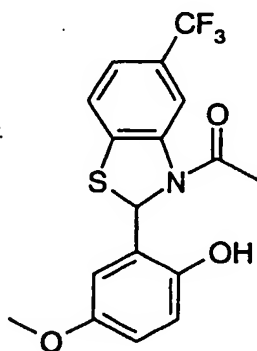
窒素気流下、2-アミノ-5-クロロチオフェノール (67.7g, 427mmol) のトルエン (117ml)、メタノール (13ml) 溶液に、室温で2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド (65.0g, 427mmol) のトルエン (59ml) メタノール (7ml) 溶液を加え、50~70℃で40分間攪拌した。室温に戻した後、N-アセチルイミダゾール (100g, 908mmol) を加えてトルエン (65ml) を追加した。室温で一晩攪拌した後、反応液にクロロホルム (2000ml)、1N-塩酸 (650ml x 2) を加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (650ml x 2)、飽和食塩水 (650ml) で洗浄し無水硫酸マグネシウムで脱水後、ろ過しろ液を減圧濃縮した。残留物をクロロホルム (650ml) に懸濁させて室温で一晩静置した。析出した結晶をろ取すると、標的化合物が76.1g (53%) 得られた。

IR (KBr) 3296, 3072, 1636, 1502, 1456, 1444, 1374, 1320, 1272, 1195, 1037, 799  $\text{cm}^{-1}$

## 15 参考例 2

3-アセチル-2-(2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン) (参考化合物 2-1)

20



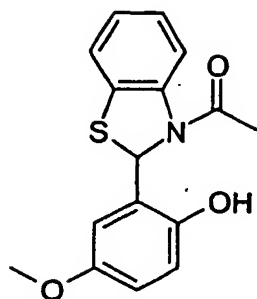
参考例 1 と同様にして、2-アミノ-4-トリフルオロメチルチオフェノール (3.3g) から標的化合物が2.2g (47%) 得られた。

IR (KBr) 3362, 1660, 1506, 1429, 1332  $\text{cm}^{-1}$



## 参考例 3

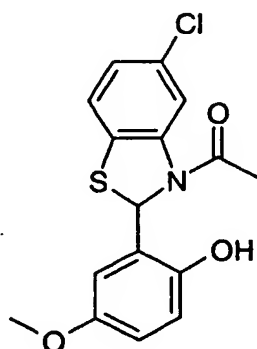
3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン  
(参考化合物 3-1)



- 10 参考例 1 と同様にして、2-アミノチオフェノール (50.0g) から標的化合物が92.9g (77%) 得られた。

## 参考例 4

3-アセチル-5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (参考化合物 4-1)



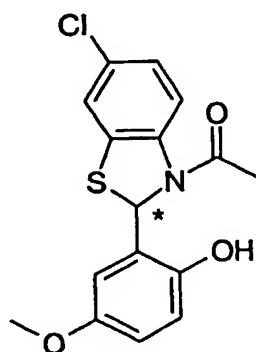
- 15 窒素気流下、2-アミノ-4-クロロチオフェノール (10.5g, 65.7mmol) のメタノール (20ml) 溶液に、室温で2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド (10.0g, 65.7mmol) のメタノール (20ml) 溶液を加えて室温で  
25 50分間攪拌した後、析出した結晶をろ取した。得られた結晶に無水酢酸 (20ml, 212mmol) を加えて室温で一晩攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残留物にメタノール (60ml)、水 (10ml)、炭酸カリウム (5.0

g) を加えて室温で一晩攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチル (300ml)、1N-塩酸 (200ml) を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水 (150ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製すると標的化合物が7.7g (60%) 得られた。

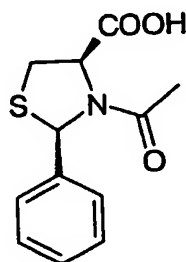
IR (neat) 3307, 2953, 1650, 1505, 1464, 1434, 1409, 1383, 1284, 1042, 809, 756  $\text{cm}^{-1}$

#### 10 参考例 5

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (参考化合物 5-1)



20 (a) (2R, 4R)-3-アセチル-2-フェニル-4-チアゾリジンカルボン酸 (参考化合物 5-1a)

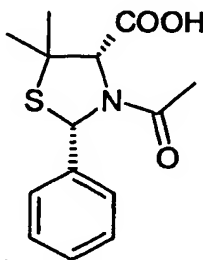


L-システイン (400g, 2.28mol) の水 (1500ml) 溶液に、室温で水酸化ナトリウム (91.2g, 2.28mol) の水 (1500ml) 溶液、ベンズアルデヒド (232ml) のメタノール (1500ml) 溶液を順次加え15分間撹拌した。室温で一晩放置した後、析出する結晶をろ取り乾燥した。得られた結晶の水  
5 (1200ml) 溶液に、60℃で無水酢酸 (1000ml, 11.4mol) を25分間で滴下した。同温で15分間撹拌後、氷冷下で一晩放置した。析出した結晶をろ取り乾燥すると、標的化合物が261.2g (46%) 得られた。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1717, 1603, 1419, 1281, 1236, 1214

10 (b) (2S, 4S)-3-アセチル-5,5-ジメチル-2-フェニル-4-チアゾリジンカルボン酸 (参考化合物 5-1b)

15



20 D-ペニシラミン (150g, 1.01mol) の水 (900ml) 溶液に、室温でベンズアルデヒド (102ml, 1.01mol) のエタノール (300ml) 溶液を加えた。室温で15分間、氷冷下で1.5時間撹拌した後、析出した結晶をろ取り乾燥した。得られた結晶の水 (700ml) 溶液に60℃で無水酢酸 (480ml, 5.05mol) を15分間で滴下した。同温で15分間撹拌後、室温で15分間、氷冷下で1.5時間撹拌し、析出した結晶をろ取り乾燥すると標的化合物が252.3g (89%) 得られた。

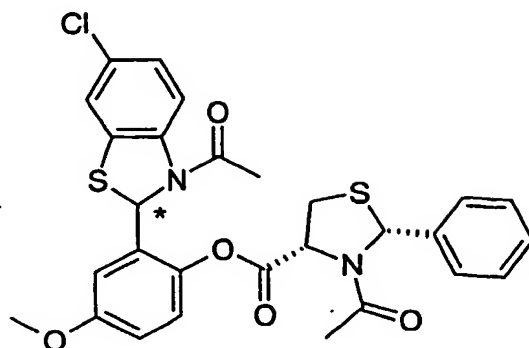
IR (neat) 3392, 2920, 1730, 1618, 1411, 1196, 1178, 732  $\text{cm}^{-1}$

25

(c) (+)-3-アセチル-2-[2-((2R, 4R)-3-アセチル-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニルオキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチ

アゾリン (参考化合物 5 - 1 c)

5

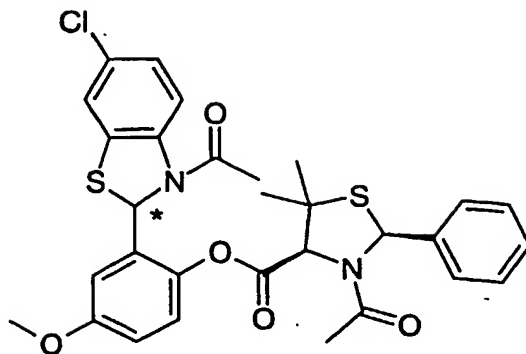


3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチ  
 10 アゾリン (5.24g, 1.56mmol) の無水DMF (60ml) 溶液に、室温で(2R, 4  
 R)-3-アセチル-2-フェニル-4-チアゾリジンカルボン酸 (5.87g, 2.34mmo  
 l)、N,N-ジメチルアミノピリジン (290mg, 2.34mol) を加えた。氷冷後、  
 ジシクロヘキシルカルボジイミド (3.54g, 1.71mmol) を加え氷冷下で1  
 時間、室温で2時間攪拌した。氷冷後、水 (1ml) を加え室温で攪拌した  
 15 後、反応液を減圧留去し、残留物にクロロホルム (30ml) を加えた。不  
 溶物をろ別し、母液に水 (120ml) を加えクロロホルム (50ml) で抽出し  
 た。有機層を10%クエン酸水溶液 (120ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水  
 溶液 (120ml)、飽和食塩水 (100ml) の順に洗浄し、無水硫酸マグネシ  
 ウムで脱水した。クロロホルムを減圧留去し残留物にクロロホルム (15m  
 20 l) を加え、不溶物をろ別し母液を減圧留去した。残留物にエタノール  
 (600ml) を加え熱時溶解後、室温で一晩静置した。析出した結晶をろ取  
 し乾燥すると標的化合物が3.87g (43%) 得られた。

IR (KBr) 3425, 1765, 1673, 1654, 1576, 1492, 1463 1142  $\text{cm}^{-1}$

(d-1) (+)-3-アセチル-2-[2-((2S, 4S)-3-アセチル-5, 5-ジメチル-2-フ  
 25 エニルチアゾリジン-4-イルカルボニルオキシ)-5-メトキシフェニル]-6-  
 クロロベンゾチアゾリン (参考化合物 5 - 1 d - 1)

5

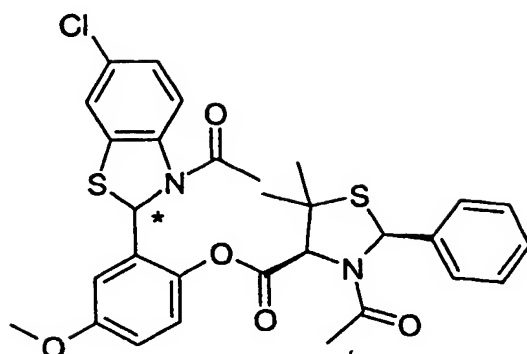


3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (127g, 0.38mol) の無水DMF (500ml) 溶液に、室温で、(2S, 4S)-3-アセチル-5,5-ジメチル-2-フェニル-4-チアゾリジンカルボン酸 (102g, 0.38mol) の無水DMF (500ml) 溶液を加えた。窒素雰囲気下、室温で攪拌しながらN,N-ジメチルアミノピリジン (5.58g, 45.7mmol) を加えた。氷冷後、アゾジカルボン酸ジエチル (87g, 0.50mol) を加えた後、氷冷下で15分間、室温で1時間さらに内温約40℃で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に10%クエン酸水溶液 (1000ml) を加え、酢酸エチル (1000ml) で抽出した。有機層を水 (1000ml)、飽和食塩水 (1000ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、残留物に混合溶媒 (エタノール/ジイソプロピルエーテル=200ml/1000ml) を加え、熱時溶解後、室温で一晩静置した。析出した一方のジアステレオマーをろ別した後、母液を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製すると、標的化合物が78.0g (43%) 得られた。

IR (neat) 3009, 1679, 1650, 1495, 1464, 1380, 1322, 1176, 1140, 757  $\text{cm}^{-1}$

(d-2) (+)-3-アセチル-2-[2-((2S, 4S)-3-アセチル-5,5-ジメチル-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニルオキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン (参考化合物 5-1d)

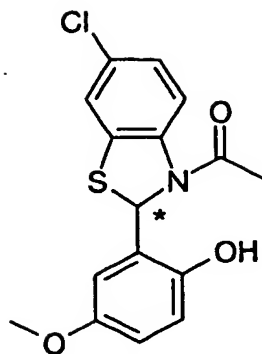
5



3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチ  
アゾリン (5g, 14.9mmol) の無水DMF (20ml) 溶液に、室温で(2S, 4S)-3-  
10 アセチル-5, 5-ジメチル-2-フェニル-4-チアゾリジンカルボン酸 (6.2g,  
22.2mmol) を加えた。窒素雰囲気下、室温で攪拌しながら、N, N-ジメチ  
ルアミノピリジン (270mg, 2.21mmol) を加えた。氷冷後、ジシクロヘキ  
シルカルボジイミド (3.1g, 15.0mmol) を加え氷冷下で15分間、室温で3  
日間攪拌した後、反応液に酢酸エチル (100ml) 、水 (100ml) を加え室  
15 温で攪拌した。析出した不溶物をろ別後、母液を10%クエン酸 (100ml) 、  
水 (100ml) 、飽和食塩水 (100ml) の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウ  
ムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、残留物にエタノール (50m  
l) を加えて熱時溶解後、室温で一晩静置した。析出した一方のジアステ  
レオマーをろ別した後、母液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラ  
20 ムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製すると標的化  
合物が4.2g (47%) 得られた。

(e) (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニ  
ル)ベンゾチアゾリン (参考化合物 5-1)

25



5

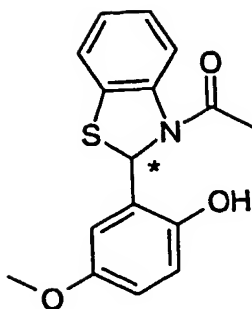
(+)-3-アセチル-2-[2-((2S, 4S)-3-アセチル-5,5-ジメチル-2-フェニル  
ルチアゾリジン-4-イルカルボニルオキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロ  
ロベンゾチアゾリン (193g, 0.32mol) のDMF (2000ml) 溶液に、氷冷下  
10 で1N-水酸化ナトリウム水溶液 (970ml) を滴下し、30分間撹拌した。同  
温で反応液に1N-塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチル (4000ml) で抽  
出した。有機層を飽和食塩水 (4000ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウ  
ムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、残留物にクロロホルム (4  
00ml) を加えて析出した結晶をろ取し、乾燥すると標的化合物が55.9g得  
15 られた。母液を減圧濃縮し同様の操作を繰り返すことにより最終的に標  
的化合物が79.5g (74%) 得られた。

IR (neat) 3068, 1644, 1466, 1384, 1277, 1257, 1196, 1091, 808  $\text{cm}^{-1}$

## 20 参考例 6

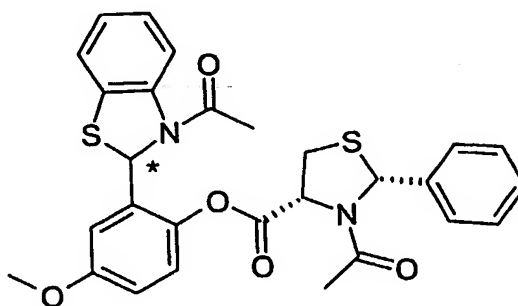
(+)-3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾ  
リン (参考化合物 6-1)

5



- (a) (+)-3-acetyl-2-[2-((2R, 4R)-3-acetyl-2-phenylthiazolidine-4-carboxylate)-5-methoxyphenyl]benzothiazolidine (参考化合物 6-1a)

10



15

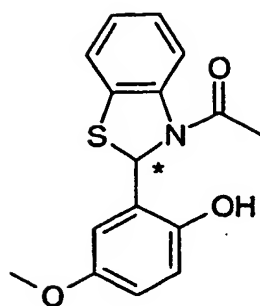
参考例 5 の (c) と同様にして、3-acetyl-2-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)benzothiazolidine (27.4g) から標的化合物が 20.0g (83%) 得られた。

20 IR (KBr) 3039, 2933, 1765, 1674, 1657, 1587, 1491, 1465  $\text{cm}^{-1}$

- (b) (+)-3-acetyl-2-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)benzothiazolidine (参考化合物 6-1)

25





5

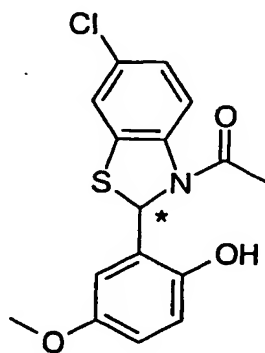
参考例 5 の (e) と同様にして、(+)-3-アセチル-2-[2-((2R, 4R)-3-アセチル-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニルオキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (19.9g) から標的化合物が 10.6g (95%) 得られた。

10

#### 参考例 7

(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (参考化合物 7-1)

15

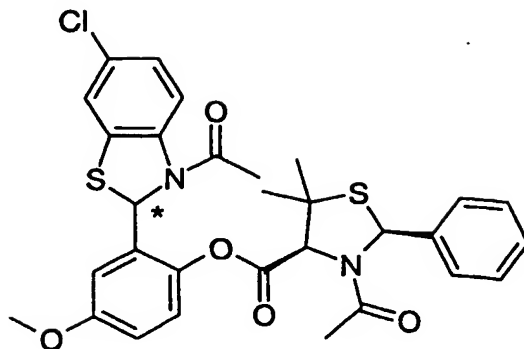


20

(a) (-)-3-アセチル-2-[2-((2S, 4S)-3-アセチル-5,5-ジメチル-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニルオキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン (参考化合物 7-1a)

25

5



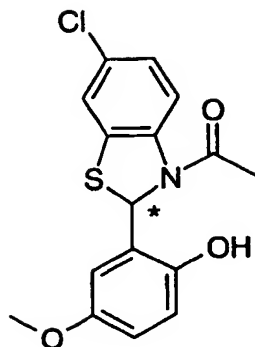
3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチ  
アゾリン (127g, 0.38mol) の無水DMF (500ml) 溶液に、室温で、(2S, 4  
S)-3-アセチル-5,5-ジメチル-2-フェニル-4-チアゾリジンカルボン酸  
10 [参考例4(b)に記載の化合物] (102g, 0.38mol) の無水DMF (500ml) 溶液  
を加えた。窒素雰囲気下、室温で攪拌しながら、N,N-ジメチルアミノピ  
リジン (5.58g, 45.7mmol) を加えた。氷冷後、アゾジカルボン酸ジエチ  
ル (87g, 0.50mol) を加えた。氷冷下で15分間、室温で1時間さらに内温  
約40℃で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に10%クエン酸水  
15 溶液 (1000ml) を加え、酢酸エチル (1000ml) で抽出した。有機層を水  
(1000ml)、飽和食塩水 (1000ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水  
した後、酢酸エチルを減圧留去した。残留物に混合溶媒 (エタノール/ジ  
イソプロピルエーテル=200ml/1000ml) を加え、熱時溶解後、室温で一  
晩静置した。析出した結晶をろ取り乾燥すると標的化合物が34.7g得られ  
20 た。

母液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキ  
サン/酢酸エチル=1/1) で精製すると、さらに標的化合物が43.8g得られ  
た。 (計43%)

IR (neat) 3008, 1680, 1654, 1494, 1464, 1383, 1139, 755  $\text{cm}^{-1}$

25

(b) (-)-3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)  
ベンゾチアゾリン (参考化合物 7-1)



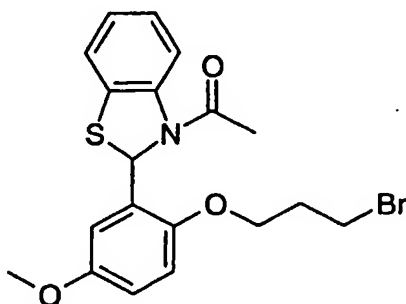
5

参考例 4 (e) と同様にして、(-)-3-アセチル-2-[2-((2S, 4S)-3-アセチル-5, 5-ジメチル-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニルオキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン (78.3g) から標的化合物  
10 が33.7g (77%) 得られた。

IR (KBr) 3068, 1643, 1509, 1467, 1385, 1350, 1277, 1196, 1092, 808  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 8

15 3-アセチル-2-[2-(3-ブロモプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (参考化合物 8-1)



20

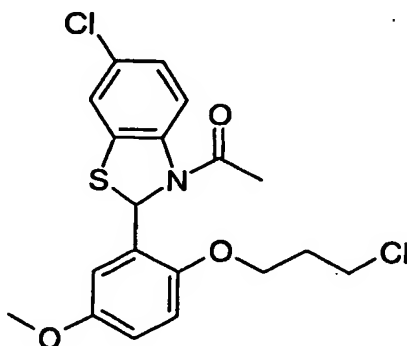
3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン  
25 (30.0g, 8.93mmol) の2-プロパノール溶液 (200ml) に、炭酸カリウム (27.5g, 19.9mmol)、1,3-ジブロモプロパン (105ml, 1.03mol) を加えた。2時間加熱還流し、室温に冷却した後、水 (300ml) を加えて酢酸エ

チル (500ml) で2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (100ml) で2回洗浄し無水硫酸マグネシウムで脱水後、ろ過し濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製した。得られる油状物にジイソプロピルエーテルを加え加熱還流し溶解した。放冷後、析出する結晶をろ取すると標的化合物が32.1g (76%) 得られた。

IR (KBr) 2952, 1672, 1591, 1576, 1499, 1468, 1379, 1278, 1210  $\text{cm}^{-1}$

#### 10 参考例 9

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (参考化合物 9-1)



窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウム (680mg, 17.0mmol) のDMF (15ml) 溶液に、氷冷下で3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (4.68g, 14.4mmol) のDMF (15ml) 溶液、1-ブロモ-3-クロロプロパン (4.2ml, 167mmol) を順次加えた。50℃で1時間攪拌後、室温まで放冷した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5ml)、水 (50ml) を加えて酢酸エチル (50ml) で2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (30ml) で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、ろ過し減圧濃縮した。得られる油状物にメタノールを加え加熱溶解した。

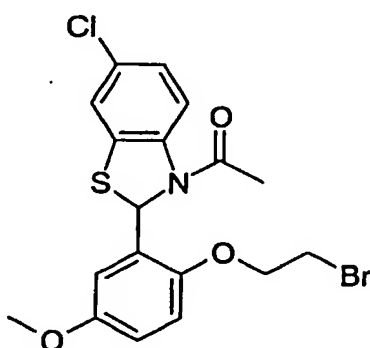
放冷後、析出する結晶をろ取すると、標的化合物が5.39g (94%) 得られた。

IR (KBr) 2912, 1676, 1458, 1373, 1281, 1206, 1026  $\text{cm}^{-1}$

5 参考例 10

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(2-ブロモエトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (参考化合物 10-1)

10



15 参考例 7 と同様にして、3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (2.5g) から標的化合物が2.2g (67%) 得られた。

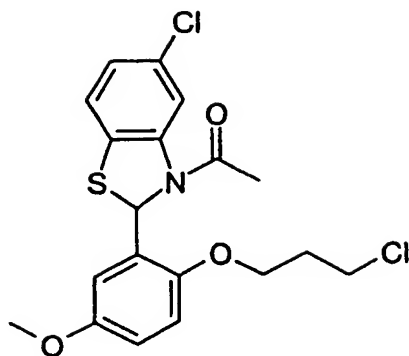
IR (KBr) 1666, 1574, 1498, 1464, 1377, 1216  $\text{cm}^{-1}$

20 参考例 11

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (参考化合物 11-1)

25

5



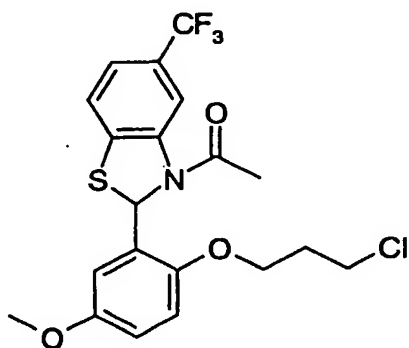
参考例 7 と同様にして、3-アセチル-5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (3.5g) から標的化合物が3.3g (78%) 得られた。

10 IR (KBr) 2930, 1677, 1463, 1380, 1281, 1211, 1031, 806  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 1 2

3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン (参考化合物 1 2 - 1)

15



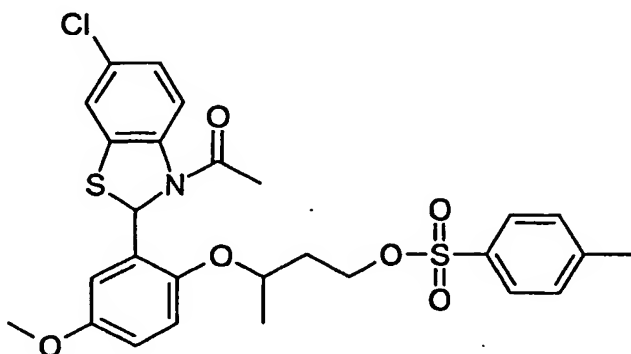
20

参考例 7 と同様にして、3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン (1.8g) から標的化合物が1.9g (89%) 得られた。

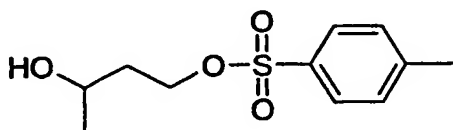
25 IR (KBr) 2962, 1680, 1600, 1500, 1431, 1388, 1323  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 1 3

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(1-メチル-3-パラトルエンシルホニルオキシプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (参考化合物 1 3 - 1)



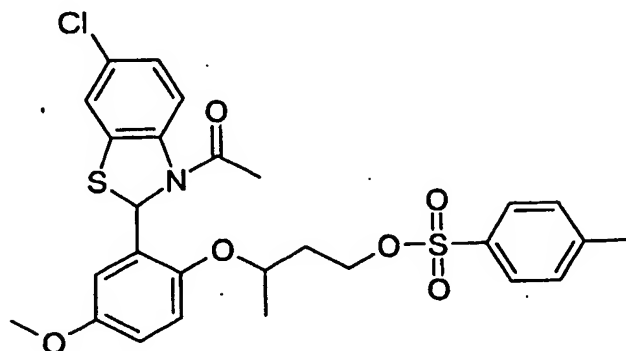
(a) 3-パラトルエンシルホニルオキシ-1-メチル-1-プロパノール (参考化合物 1 3 - 1 a)



1, 3-ブタンジオール (5.07g, 56.3mmol) の無水塩化メチレン (20ml) 溶液に、室温でピリジン (9.0ml, 111mmol) を加えた。氷冷後、塩化パラトルエンシルホニル (15.9g, 83.4mmol) を加え室温で一晩攪拌した後、水 (60ml) を加えて酢酸エチル (100ml) で抽出した。酢酸エチル層を1 N-塩酸 (30ml)、飽和食塩水 (30ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製すると標的化合物が7.72g (57%) 得られた。

IR (neat) 3543, 3413, 2970, 2929, 1598, 1356, 1176, 948  $\text{cm}^{-1}$

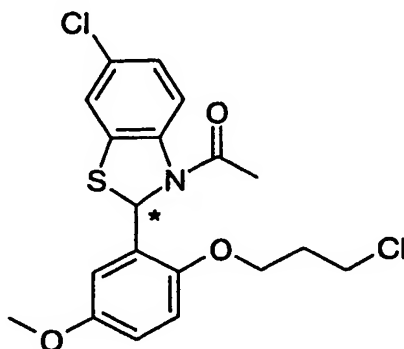
- (b) 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(1-メチル-3-パラトルエンシルホ  
ニルオキシプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリ  
ン (参考化合物 13-1)



3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチ  
アゾリン (2.56g, 7.62mmol)、トリフェニルホスフィン (2.00g, 7.61m  
mol)、3-パラトルエンシルホニルオキシ-1-メチルプロパノール (1.86g,  
7.61mmol) の無水テトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、室温でアゾジカ  
ルボン酸ジイソプロピル (1.54g, 7.61mmol) の無水テトラヒドロフラン  
15 (10ml) 溶液を加え4時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られる油状物を  
シリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精  
製すると標的化合物が1.58g (37%) 得られた。

#### 参考例 14

- 20 (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフ  
ェニル]ベンゾチアゾリン (参考化合物 14-1)





60%水素化ナトリウム (4.50g, 0.11mol) の無水DMF (100ml) 溶液に、氷冷下1-ブロモ-3-クロロプロパン (106ml, 1.07mol) を加えた。続いて (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (36.0g, 0.11mol) の無水DMF (200ml) 溶液を滴下した。滴  
5 下終了後さらに1時間攪拌した後、反応液に水を加え酢酸エチル (1000ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (1000ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、残留物にメタノール (300ml) を加え氷冷下で攪拌した。析出した結晶をろ取り乾燥すると標的化合物が29.0g (66%) 得られた。

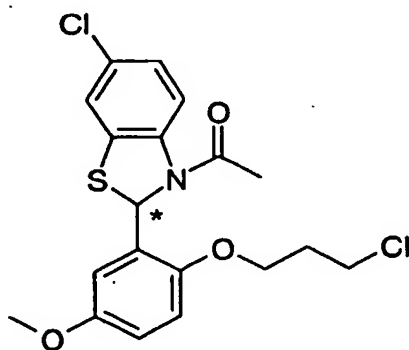
10 IR (KBr) 2940, 2835, 1871, 1755, 1671, 1576, 1497, 1464, 1347  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 1 5

(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (参考化合物 1 5 - 1)

15

20



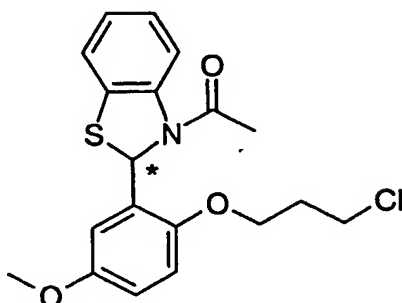
参考例 1 2 と同様にして、(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (33.7g) から標的化合物が44.0g (定量的) 得られた。

25

IR (neat) 2961, 2938, 1679, 1498, 1465, 1210, 1048, 810  $\text{cm}^{-1}$

## 参考例 1 6

(+)-3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (参考化合物 1 6 - 1)

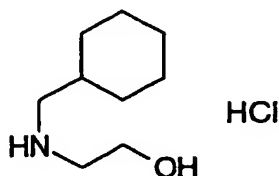


参考例 1 2 と同様にして、(+)-3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (3.0g) から標的化合物が3.1g (82%) 得られた。

IR (neat) 2959, 2834, 1675, 1578, 1497, 1466, 1379, 1277, 1210, 1048, 750 cm<sup>-1</sup>

## 参考例 1 7

2-(シクロヘキシルメチルアミノ)エタノール 塩酸塩 (参考化合物 1 7 - 1)



プロモメチルシクロヘキサン (4.50g, 25.4mmol)、エタノールアミン (7.76g, 127mmol) のエタノール (60ml) 溶液に、室温でヨウ化ナトリウム (11.4g, 76.2mmol) を加え18時間加熱還流した。反応液を室温に戻

- した後、ジエチルエーテル（50ml）、飽和塩化アンモニウム水溶液（80ml）を加えた。水層を4N-水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルム（100ml）で抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。クロロホルムを減圧留去した後、
- 5 得られた油状物に室温で4N-塩化水素ジオキサン溶液（10ml）を加えた。析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄すると標的化合物が3.85g（78%）得られた。

IR (KBr) 3317, 3060, 2926, 2851, 1564, 1448, 1430, 1079, 1040  $\text{cm}^{-1}$

10

同様に

2-(シクロプロピルメチルアミノ)エタノール 塩酸塩（参考化合物 17-2）

収率：45%

- 15 IR (neat) 3358, 2957, 2794, 1592, 1452, 1077, 1029  $\text{cm}^{-1}$

2-(1-エチルプロピルアミノ)エタノール 塩酸塩（参考化合物 17-3）

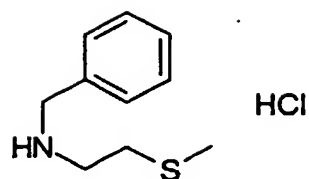
収率：60%

- 20 IR (neat) 3346, 2971, 1591, 1459, 1075  $\text{cm}^{-1}$

参考例 18

N-ベンジル-2-(メチルチオ)エチルアミン 塩酸塩（参考化合物 18-1）

25

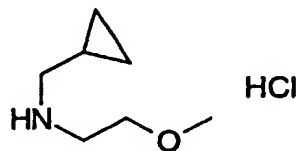


- 5 参考例 15 と同様にして、2-(メチルチオ)エチルアミン (4.0g) と臭化ベンジル (5.0g) から標的化合物が1.3g (21%) 得られた。

IR (KBr) 2940, 2792, 2424, 1440, 1439, 746, 702  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 19

- 10 N-(2-メトキシエチル)シクロプロピルメチルアミン 塩酸塩 (参考化合物 19-1)



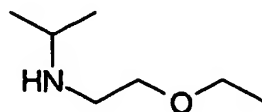
15

参考例 15 と同様にして、2-メトキシエチルアミン (3.3g) と(ブromoメチル)シクロプロパン (3.0g) から標的化合物が1.5g (41%) 得られた。

IR (neat) 2949, 2794, 1587, 1453, 1122, 1033  $\text{cm}^{-1}$

- 20 参考例 20

N-(2-エトキシエチル)イソプロピルアミン (参考化合物 20-1)



25

参考例 15 と同様にして、2-エトキシエチルアミン (93.8g) と臭化イ

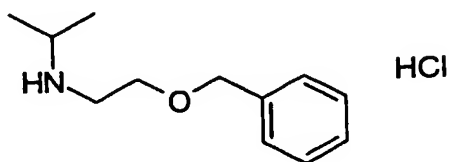
ソプロピル (142g) から標的化合物が70.7g (51%) 得られた。

IR (neat) 2970, 2933, 2869, 2616, 1469, 1444, 1380  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 2 1

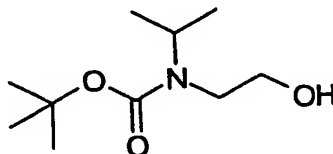
- 5 N-(2-ベンジルオキシエチル)イソプロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物 2 1 - 1)

10



- (a) 2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-イソプロピルアミノ)エタノール (参考化合物 2 1 - 1 a)

15

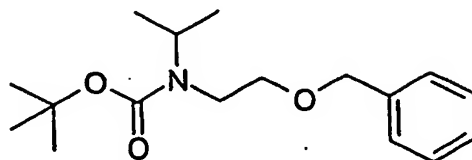


- 20 2-(イソプロピルアミノ)エタノール (10.0g, 96.9mmol) のテトラヒドロフラン (60ml) 溶液に、氷冷下二炭酸ジブチル (25.0g, 116mmol) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液を加えた。室温で3.5時間攪拌した後、反応液に10%-クエン酸水溶液 (500ml) を加えて酢酸エチル (500ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (500ml) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、得られた油状物をシリカゲル  
25 カラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製すると、標的化合物が24.0g (定量的) 得られた。

IR (neat) 3438, 1694, 1052  $\text{cm}^{-1}$

(c) N-(2-ベンジルオキシエチル)-N-(*tert*-ブトキシカルボニル)イソプロピルアミン (参考化合物 2 1 - 1 b)

5

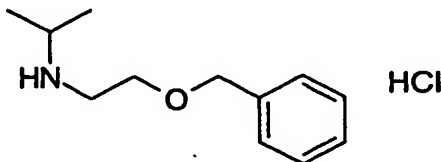


60%水素化ナトリウム (885mg, 22.1mmol) の無水テトラヒドロフラン  
 10 (20ml) 溶液に、氷冷下、2-(N-*tert*-ブトキシカルボニル-N-イソプロピル  
 ルアミノ)エタノール (3.00g, 14.8mmol)、ベンジルブロマイド (2.6ml,  
 22.1mmol) の無水テトラヒドロフラン (30ml) 溶液を加え、60℃で4時  
 間攪拌した。反応液に氷冷下で水 (100ml) を加え、室温に戻し酢酸エチ  
 15 酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、得られた油  
 状物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル=4/  
 1) で精製すると、標的化合物が1.30g (30%) 得られた。

IR (neat) 1693, 1166, 1126, 736, 697  $\text{cm}^{-1}$

20 (c) N-(2-ベンジルオキシエチル)イソプロピルアミン 塩酸塩 (参考化  
 合物 2 1 - 1)

25



N-(2-ベンジルオキシエチル)-N-(*tert*-ブトキシカルボニル)イソプロ

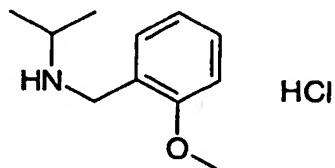
ピルアミン (1.20g, 4.09mmol) の酢酸エチル (3ml) 溶液に、氷冷下で4 N-塩化水素酢酸エチル溶液 (3ml) を加えた。室温で5時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンでろ取すると、標的化合物が728mg (77%) 得られた。

5 IR (KBr) 2750 - 2600, 1127, 731, 696  $\text{cm}^{-1}$

## 参考例 2 2

N-(2-メトキシベンジル)イソプロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物 2 2-1)

10



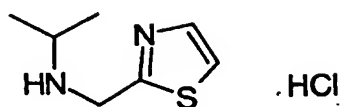
15 2-メトキシベンズアルデヒド (3.14g, 23mmol) のベンゼン (6ml) 溶液に、室温でイソプロピルアミン (2.0ml, 24mmol) と無水硫酸ナトリウム (6.00g, 42mmol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応液をろ取り液を減圧濃縮した。得られた油状物にメタノール (30ml) を加えた後、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (0.87g, 23mmol) を加えた。室温で4  
20 時間攪拌した後、反応液に飽和食塩水 (15ml)、水 (30ml) を加えて酢酸エチル (100ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20ml) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、得られた油状物にエタノール (25ml) を加えて続いて室温で6N-塩酸 (10ml) を  
25 を加え、得られた結晶をろ取り酢酸エチルで洗浄すると、標的化合物が3.00g (60%) 得られた。

IR (KBr) 3300 - 2000, 1606, 1587, 1500, 1465, 1444, 1256  $\text{cm}^{-1}$

同様に

N-(1, 3-チアゾール-2-イルメチル)イソプロピルアミン 塩酸塩 (参考  
化合物 2 2 - 2)

5



収率 : 89%

10 IR (KBr) 3352, 2973, 2683, 2554, 2413, 1946, 1693, 1572, 1476, 1  
388, 1296, 1150, 886, 781  $\text{cm}^{-1}$

同様に

15 N-(フラン-2-イルメチル)-N-イソプロピルアミン 塩酸塩 (参考化合  
物 2 2 - 3)

IR (KBr) 2952, 2774, 2573, 2426, 1587, 1447, 1156, 937, 760  $\text{cm}^{-1}$

同様に

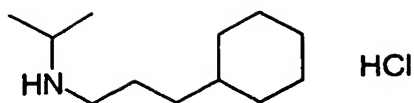
20 N-(チオフェン-2-イルメチル)-N-イソプロピルアミン 塩酸塩 (参考  
化合物 2 2 - 4)

IR (KBr) 2943, 2727, 2680, 2458, 1594, 1232, 986, 735  $\text{cm}^{-1}$

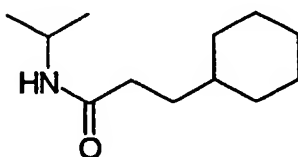
参考例 2 3

25 N-イソプロピル-3-シクロヘキシル-1-プロピルアミン 塩酸塩 (参考  
化合物 2 3 - 1)





- 5 (a) N-イソプロピル-3-シクロヘキシルプロパンアミド (参考化合物 23-1a)



10

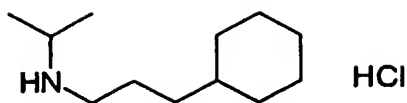
3-シクロヘキサンプロパン酸 (5.00g, 32mmol) のクロロホルム (50ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (6.0ml, 82mmol) を加えてジメチルホルムアミドを少量滴下した。室温で4時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた油状物の塩化メチレン (25ml) 溶液に、氷冷下でイソプロピルアミン (1.70g, 29mmol) の塩化メチレン (25ml) 溶液とN-メチルモルホリン (4.5ml, 40mmol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、水 (50ml) を加えて酢酸エチル (120ml) で抽出した。有機層を1N-塩酸 (50ml)、0.1N-水酸化ナトリウム水溶液 (50ml)、飽和食塩水 (20ml) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去すると標的化合物が6.00g (95%) 得られた。

20

IR (KBr) 3304, 2923, 2851, 1637, 1547, 1449  $\text{cm}^{-1}$

- (b) N-イソプロピル-3-シクロヘキシル-1-プロピルアミン 塩酸塩 (参考化合物 23-1)

25

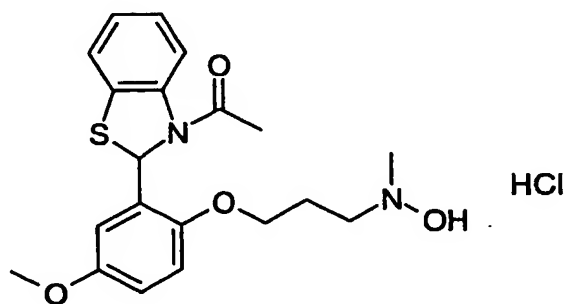


- 5 水素化リチウムアルミニウム (1.40g, 38mmol) のジエチルエーテル (75ml) 溶液に、氷冷下N-イソプロピル-3-シクロヘキシルプロパンアミド (5.60g, 29mmol) のジエチルエーテル (50ml) 溶液を滴下した。室温で2.5時間攪拌した後、氷冷下で水 (1.3ml)、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.3ml)、水 (3.9ml) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた油状物のエタノール (100ml) 溶液に、室温で2N-塩酸 (28ml) を加えた後、減圧濃縮した。得られた油状物に、エタノール、ジエチルエーテルを加えた後、不溶物をろ取した。ろ液を減圧濃縮後、得られた油状物に同様の操作を行い、不溶物をろ取した。得られた不溶物を合わせ、酢酸エチルで洗浄すると、標的化合物
- 10
- 15 が1.20g (19%) 得られた。

IR (KBr) 3100 - 2530, 1449  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 1

- 3-アセチル-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-1)
- 20



25

3-アセチル-2-[2-(3-プロモプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (497mg, 1.18mmol)、N-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (209mg, 2.36mmol) の無水DMF溶液 (6ml) に、室温で炭酸カリウム (590mg, 4.25mmol)、ヨウ化ナトリウム (530mg, 3.54mmol) を加えた。反応液を60~70℃で3時間攪拌した後、室温に冷却し、水 (50ml) を加え酢酸エチル (70ml) で抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、酢酸エチルを減圧留去し得られる油状物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製した。得られた油状物に酢酸エチル (2ml) 加え、氷冷下で攪拌しながら4N-塩化水素酢酸エチル溶液 (5ml) を加えた。反応液を同温で5分間攪拌後、溶媒を減圧留去した。得られた油状物にヘキサン、酢酸エチルを加えて攪拌し、析出する固体をろ取し、減圧乾燥すると標的化合物が331mg (66%) 得られた。

IR (KBr) 3416, 1672, 1499, 1466, 1381, 1209, 1041, 750  $\text{cm}^{-1}$

15

同様に

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-2)

20 収率: 定量的

IR (neat) 3325, 2957, 2604, 1669, 1497, 1466, 1382, 1280, 1211, 1061, 752  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-2-[2-(3-(N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-3)

25

収率: 91%

IR (KBr) 3331, 2958, 2586, 1664, 1498, 1467, 1369, 1318, 1279, 1

244, 1213, 1049, 754  $\text{cm}^{-1}$

- 5 3-アセチル-2-[2-(3-(N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-4)

収率 : 94%

IR (neat) 3308, 2955, 2596, 1671, 1497, 1466, 1382, 1280, 1242, 1211, 1046, 751  $\text{cm}^{-1}$

- 10 3-アセチル-2-[2-(3-(N-(シクロヘキシルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-5)

収率 : 76%

- 15 IR (neat) 3305, 2930, 2601, 1672, 1497, 1466, 1382, 1279, 1211, 1052, 754  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-6)

- 20 収率 : 56%

IR (neat) 3306, 2952, 2588, 1672, 1497, 1466, 1280, 1243, 1211, 1048, 751  $\text{cm}^{-1}$

- 25 3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-フェニルオキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-7)

収率 : 53%

IR (neat) 3306, 2955, 2582, 1668, 1598, 1497, 1466, 1430, 1382,  
1280, 1211, 1049, 752  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(シクロプロピルメチル)-N-(2-ヒドロキシエ  
5 チル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸  
塩 (化合物 1 - 8)

収率 : 73%

IR (neat) 3306, 2957, 2589, 1667, 1498, 1467, 1383, 1280, 1211,  
1045, 754  $\text{cm}^{-1}$

10

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミ  
ノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合  
物 1 - 9)

収率 : 78%

15 IR (neat) 3307, 2955, 2835, 1668, 1497, 1466, 1383, 1280, 1211,  
1055, 752  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-2-[2-(3-(N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニ  
ル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1 - 10)

20 収率 : 43%

IR (neat) 3416, 2958, 2723, 1672, 1577, 1499, 1465, 1429, 1381,  
1323, 1280, 1242, 1210, 1040,  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(エトキシカルボニルメチル)-N-メチルアミ  
25 ノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合  
物 1 - 11)

収率 : 80%

IR (neat) 3400, 2941, 2460, 1748, 1673, 1497, 1467, 1381, 1279, 1211, 1048, 752  $\text{cm}^{-1}$

- 5 3-アセチル-2-[2-(3-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1 - 1 2)

収率 : 85%

IR (neat) 3324, 3152, 3010, 2958, 1685 - 1680, 1498, 1466, 1382, 1324, 1279, 1243, 1211, 1047, 751  $\text{cm}^{-1}$

10

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1 - 1 3)

収率 : 97%

- 15 IR (neat) 2938, 1664, 1498, 1465, 1382, 1279, 1211, 1046, 751  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-2-[2-(3-(N-メトキシ-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1 - 1 4)

- 20 収率 : 59%

IR (KBr) 2948, 2300, 1684, 1500, 1464, 1384, 1284, 1212, 1038, 1013, 750  $\text{cm}^{-1}$

- 25 3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1 - 1 5)

収率 : 59%

IR (KBr) 2961, 2623, 1668, 1466, 1381, 1279, 1242, 1210, 1040, 750  $\text{cm}^{-1}$

- 5 3-アセチル-2-[2-(3-(N,N-ジペンチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-16)

収率: 91%

IR (neat) 2957, 2594, 1672, 1497, 1466, 1382, 1324, 1280, 1243, 1210, 1046, 752  $\text{cm}^{-1}$

- 10 3-アセチル-2-[2-(3-(N-ベンジル-N-(2-メチルチオエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-17)

収率: 43%

- 15 IR (neat) 2952, 2455, 1672, 1497, 1466, 1381, 1280, 1211, 1044, 750  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(ベンジルオキシカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1-18)

- 20 収率: 50%

IR (neat) 2581, 1749, 1673, 1279, 1211, 807, 751, 699  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (化合物 1-19)

- 25 収率: 67%

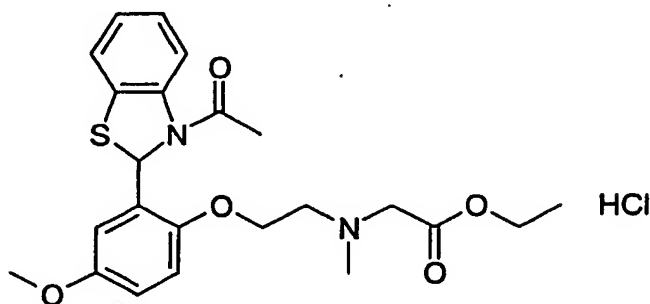
IR (KBr) 3187, 2864, 1681, 1574, 1500, 1465, 1379, 1217  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 2

3-アセチル-2-[2-(2-(N-(エトキシカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)エトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 2-1)

5

10



実施例 1 と同様にして、3-アセチル-2-[2-(3-ブロモエトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (500mg) から標的化合物が261mg (4%) 得られた。

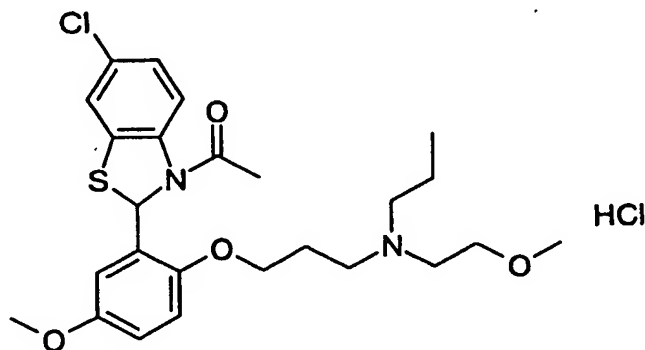
15

IR (neat) 2577, 1748, 1673, 1282, 1211, 1106, 809, 752  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 3

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-メトキシエチル)-N-n-プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-1)

25





3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (451mg, 1.09mmol)、N-(2-メトキシエチル)-n-プロピルアミン (259mg, 2.18mmol) の無水ジメチルホルムアミド溶液に、室温で炭酸カリウム (229mg, 1.64mmol)、ヨウ化ナトリウム (493mg, 3.27mmol) を加えた。反応液を60~70℃で3.5時間攪拌した後、室温に冷却した。水 (50ml) を加え酢酸エチル (70ml) で抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、酢酸エチルを減圧留去し得られる油状物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: 酢酸エチル) で精製した。得られる油状物にクロロホルム (2ml) を加え、氷冷下で攪拌しながら4N-塩化水素酢酸エチル溶液 (5ml) を加えた。反応液を同温で5分間攪拌後、溶媒を減圧留去した。得られる油状物にエチルエーテル、酢酸エチルを加えた後、析出する固体をろ取り減圧乾燥すると標的化合物が349mg (60%) 得られた。

IR (KBr) 2937, 2460, 1684, 1501, 1464, 1378, 1215, 1041, 811  $\text{cm}^{-1}$

同様に

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-2)

収率: 66%

IR (KBr) 3288, 2605, 1684, 1420, 1380, 1217, 1056, 811, 745  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-シクロプロピルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-3)

収率: 60%

IR (neat) 3307, 2955, 2593, 1674, 1498, 1464, 1378, 1210, 1059,

810, 754  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-シクロヘキシル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸

5 塩 (化合物 3-4)

収率 : 48%

IR (KBr) 3297, 2596, 1685, 1214, 1060, 1043, 811  $\text{cm}^{-1}$

10 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-5)

収率 : 48%

IR (KBr) 3306, 2648, 1684, 1217, 1094, 1040, 811  $\text{cm}^{-1}$

15 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(1-エチルプロピル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-6)

収率 : 30%

20 IR (KBr) 3288, 2971, 1683, 1497, 1464, 1378, 1282, 1212, 1061, 810  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-7)

25 収率 : 48%

IR (KBr) 3388, 1684, 1216, 1056, 811  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-  
N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾ  
リン 塩酸塩 (化合物 3-8)

収率: 63%

5 IR (neat) 3305, 2973, 2834, 1674, 1497, 1464, 1378, 1281, 1210,  
1057, 810, 754  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロ  
ポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-  
10 9)

収率: 46%

IR (KBr) 3368, 2952, 2831, 1684, 1500, 1464, 1378, 1217, 1042, 8  
14  $\text{cm}^{-1}$

15 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-n-プロピ  
ルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩  
(化合物 3-10)

収率: 78%

20 IR (neat) 3312, 2963, 2619, 1672, 1497, 1463, 1377, 1210, 1045, 8  
10, 751  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メチル  
プロピル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
塩酸塩 (化合物 3-11)

25 収率: 61%

IR (KBr) 3308, 2600, 1684, 1213, 1094, 1057, 811  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((2S)-2-ヒドロキシメチルアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-12)

収率: 60%

5 IR (KBr) 3346, 2600 - 2500, 1684, 1215, 1041, 811  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((2S)-2-メトキシメチルアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-13)

10 収率: 64%

IR (KBr) 3424, 2600-2400, 1676, 1210, 1094, 1044, 810  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((3S)-2-ヒドロキシアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-14)

15

収率: 92%

IR (neat) 3306, 2956, 2594, 1673, 1498, 1463, 1378, 1211, 1044, 810, 755  $\text{cm}^{-1}$

20 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((2S)-メトキシカルボニルアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-15)

収率: 82%

IR (KBr) 2545, 1747, 1678, 1236, 1210, 1044, 810  $\text{cm}^{-1}$

25

3-アセチル-2-[2-(3-(N-n-ブチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン 塩酸塩

(化合物 3 - 1 6)

収率 : 95%

IR (neat) 3306, 2960, 2604, 1673, 1498, 1464, 1378, 1210, 1058,  
810, 755  $\text{cm}^{-1}$

5

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-シクロペンチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3 - 1 7)

収率 : 49%

10 IR (neat) 3306, 2957, 2594, 1675, 1497, 1464, 1377, 1282, 1210,  
1046, 810, 754  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
15 塩酸塩 (化合物 3 - 1 8)

収率 : 72%

IR (KBr) 3315, 2950, 1680, 1500, 1464, 1377, 1211, 1043, 809  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3 - 1 9)

収率 : 87%

IR (neat) 3326, 2956, 2579, 2485, 1674, 1498, 1464, 1378, 1211,  
1042, 810, 755  $\text{cm}^{-1}$

25

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩

(化合物 3 - 2 0)

収率 : 82%

IR (KBr) 3210, 2958, 2865, 1679, 1501, 1463, 1378, 1298, 1211, 1049, 808  $\text{cm}^{-1}$

5

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3-メチル  
ブチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩  
酸塩 (化合物 3 - 2 1)

収率 : 80%

10 IR (neat) 3304, 2958, 2596, 1676, 1498, 1464, 1378, 1281, 1210,  
1094, 810, 754  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-((1S)-2-ヒドロキシ-1-イソプロピ  
ルエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

15 塩酸塩 (化合物 3 - 2 2)

収率 : 72%

IR (neat) 3334, 2458, 1673, 1211, 1058, 1045, 810  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ)プロ  
20 ポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3 - 2  
3)

収率 : 88%

IR (KBr) 2943, 2643, 1673, 1573, 1498, 1464, 1378  $\text{cm}^{-1}$

25 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)  
プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (化合物 3 - 2 4)

収率 : 79%

IR (KBr) 3418, 2943, 2643, 1673, 1573, 1498, 1464, 1378  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩  
5 (化合物 3-25)

収率 : 81%

IR (neat) 2466, 1673, 1210, 1116, 1045, 810  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-2-[2-(3-(N-ベンジル-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物  
10 3-26)

収率 : 89%

IR (neat) 2942, 2498, 1674, 1497, 1464, 1377, 1210, 1045, 810, 7  
52  $\text{cm}^{-1}$

15

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-シクロヘキシル-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-27)

収率 : 57%

20 IR (neat) 2939, 2487, 1674, 1497, 1464, 1377, 1210, 1052, 810, 7  
52  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-28)

25 収率 : 71%

IR (KBr) 2964, 2776, 2450, 1680, 1499, 1462, 1377, 1211, 1054, 8  
11  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソブチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩  
(化合物 3-29)

5 収率 : 79%

IR (neat) 2592, 1674, 1210, 1117, 1043, 810  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-30)

10 収率 : 81%

IR (neat) 2600 - 2400, 1674, 1210, 1114, 1046, 810  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ベンジルオキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 3-31)

15 収率 : 73%

IR (neat) 2500 - 2400, 1674, 1210, 1106, 1046, 810, 751, 700  $\text{cm}^{-1}$

20 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(3-シクロヘキシルプロピル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
塩酸塩 (化合物 3-32)

収率 : 61%

IR (KBr) 2922, 2608, 1676, 1498, 1464, 1378, 1210  $\text{cm}^{-1}$

25

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩



(化合物 3-33)

IR (neat) 2600-2400(b), 1675, 1210, 1108, 1046, 810  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(シクロプロピルメチル)-N-(2-メト  
5 キシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
塩酸塩 (化合物 3-34)

収率: 73%

IR (neat) 2936, 2588, 1676, 1499, 1464, 1377, 1210, 1040, 810  $\text{cm}^{-1}$

10

3-アセチル-2-[2-(3-(N,N-ビス(2-エトキシエチル)アミノ)プロポキ  
シ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物  
3-35)

収率: 99%

15 IR (neat) 2973, 2878, 2459, 1674, 1498, 1464, 1378, 1210, 1118,  
1047, 810, 754  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシベンジ  
ル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩

20 (化合物 3-36)

収率: 45%

IR (neat) 2941, 2506, 1675, 1605, 1590, 1498, 1464, 1378, 1282,  
1050, 754  $\text{cm}^{-1}$

25 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(ピリジル-2-イルメ  
チル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸  
塩 (化合物 3-37)

収率 : 64%

IR (neat) 2961, 2457, 2062, 1674, 1618, 1497, 1464, 1379, 1282,  
1212, 1056, 754  $\text{cm}^{-1}$

- 5     3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(フラン-2-イルメチル)-N-イソ  
      プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
      塩酸塩 (化合物 3-38)

収率 : 67%

10    IR (neat) 2943, 2495, 1675, 1574, 1498, 1464, 1378, 1211, 810, 7  
      51  $\text{cm}^{-1}$

      3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(1,3-チアゾール-  
      2-イルメチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリ  
      ン 塩酸塩 (化合物 3-39)

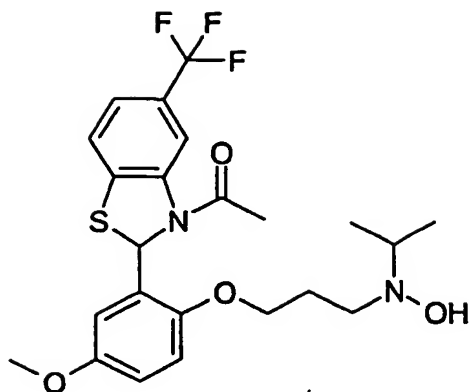
- 15    収率 : 38%

      IR (neat) 2941, 2496, 1668, 1574, 1498, 1465, 1378, 1282, 1210,  
      1054, 809  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 4

- 20     3-アセチル-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)プロポキ  
      シ)-5-メトキシフェニル]-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン (化  
      合物 4-1)

5



実施例 3 と同様にして、3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メ  
トキシフェニル]-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン (400mg) から  
10 標的化合物が231mg (53%) 得られた。

IR (KBr) 3200, 2972, 1675, 1596, 1501  $\text{cm}^{-1}$

同様に

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミ  
15 ノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-5-トリフルオロメチルベンゾチア  
ゾリン 塩酸塩 (化合物 4-2)

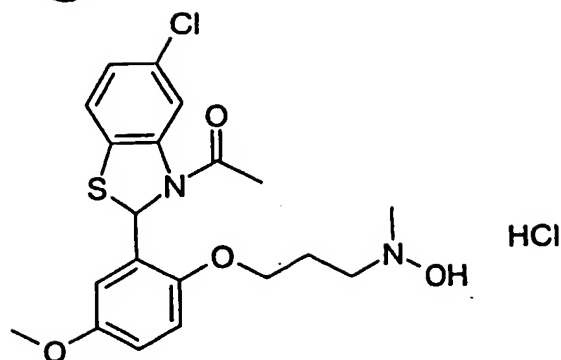
収率 : 50%

IR (KBr) 3338, 2970, 2632, 1680, 1595, 1499, 1430, 1323  $\text{cm}^{-1}$

## 20 実施例 5

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)  
プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 5  
-1)

5



実施例 3 と同様にして、3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (551mg) から標的化合物が376mg (58%) 得られた。

10 IR (neat) 2944, 2834, 1680, 1497, 1463, 1408, 1379, 1282, 1211, 754  $\text{cm}^{-1}$

同様に

15 3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 5-2)

収率 : 87%

IR (neat) 2937, 2619, 2494, 1682, 1497, 1463, 1408, 1380, 1323, 1282, 1240, 1106, 1043, 754  $\text{cm}^{-1}$

20

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 5-3)

収率 : 92%

25 IR (neat) 3304, 2953, 2624, 1678, 1498, 1463, 1380, 1282, 1211, 1055, 754  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-n-プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩  
(化合物 5-4)

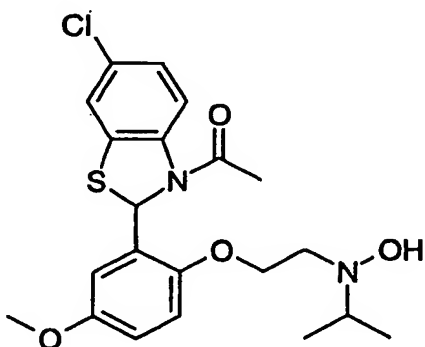
収率: 65%

5 IR (KBr) 3347, 2965, 2624, 1680, 1499, 1464, 1379, 1283, 1211, 1053, 807  $\text{cm}^{-1}$

### 実施例 6

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(2-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)エトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (化合物 6-1)

15



実施例 3 と同様にして、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(2-ブromoエトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (400mg) から標的化合物が2  
34mg (59%) 得られた。

IR (KBr) 3233, 2971, 1679, 1592, 1574, 1495, 1463, 1378, 1210, 1052, 810, 756  $\text{cm}^{-1}$

25 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(2-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)エトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩  
(化合物 6-2)

収率：76%

IR (neat) 3306, 2951, 2614, 1676  $\text{cm}^{-1}$

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(2-(N-((1S)-2-ヒドロキシ-1-イソプロピル  
5 ルエチル)アミノ)エトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩  
酸塩 (化合物 6-3)

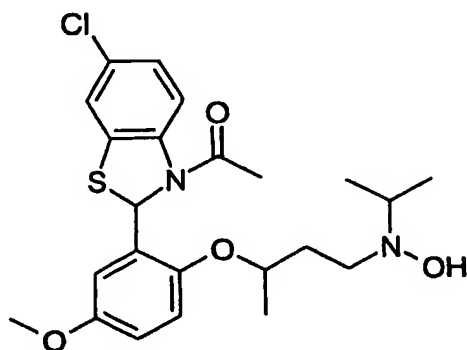
収率：75%

IR (neat) 3322, 2800-2600, 1674, 1210, 1095, 810  $\text{cm}^{-1}$

#### 10 実施例 7

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミ  
ノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (化合  
物 7-1)

15



20

実施例 3 と同様にして、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(1-メチル-3-パラ  
トルエンスルホニルオキシプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチア  
ゾリン (1.70g) から標的化合物が397mg (28%) 得られた。

IR (KBr) 3280, 2975, 2935, 2835, 1679, 1573, 1494, 1465, 1377, 1  
25 210, 810, 756  $\text{cm}^{-1}$

同様に

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロ  
ピルアミノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリ  
ン 塩酸塩 (化合物 7-2)

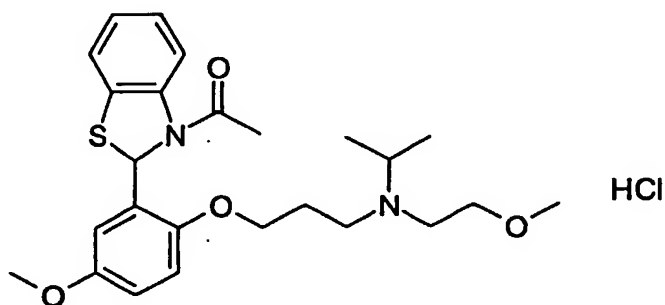
収率: 40%

5 IR (neat) 3317, 2975, 2630, 1677, 1574, 1495, 1465, 1377, 1209,  
1040, 810  $\text{cm}^{-1}$

### 実施例 8

3-アセチル-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)  
10 プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 8  
-1)

15



実施例 3 と同様にして、3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メ  
20 トキシフェニル]ベンゾチアゾリン (500mg) から標的化合物が474mg (8  
1%) 得られた。

IR (neat) 2934, 2834, 2454, 1674, 1577, 1498, 1466, 1380, 1279,  
1210, 1116, 1044, 751  $\text{cm}^{-1}$

25 同様に

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)  
プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 8

- 2 )

収率 : 76%

IR (neat) 2968, 2871, 2479, 1674, 1592, 1577, 1497, 1466 1322  $\text{cm}^{-1}$

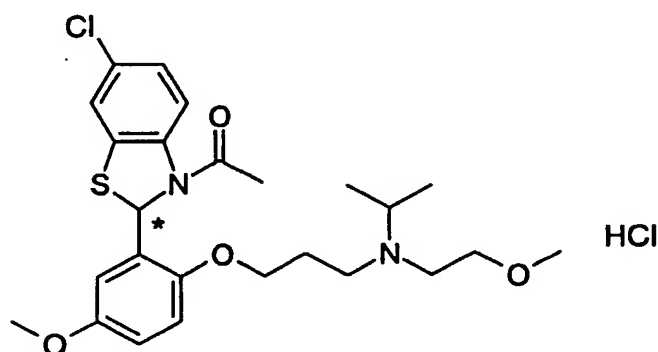
5

### 実施例 9

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 9-1)

10

15



実施例 3 と同様にして、(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (1.50g) から標的化合物が1.53g (80%) 得られた。

20 IR (KBr) 2938, 2835, 2607, 2495, 1677, 1499, 1465  $\text{cm}^{-1}$

同様に

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 9-2)

25

収率 : 78%

IR (neat) 3307, 2939, 2609, 1687, 1497, 1465, 1376, 1211, 1061,



810  $\text{cm}^{-1}$ 

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩

## 5 酸塩 (化合物 9-3)

収率 : 49%

IR (neat) 2973, 2940, 2881, 2602, 2479, 1675, 1592, 1574, 1498, 1464  $\text{cm}^{-1}$

## 10 (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(チオフェン-2-イルメチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 9-4)

収率 : 14%

IR (neat) 2937, 2478, 1675, 1499, 1464, 1377, 1238, 1043, 809, 7

15 11  $\text{cm}^{-1}$ 

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(フラン-2-イルメチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 9-5)

## 20 収率 : 62%

IR (neat) 2970, 2471, 1677, 1499, 1465, 1347, 1210, 1043, 809, 747  $\text{cm}^{-1}$

## 25 (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((2S)-2-ヒドロキシメチルアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 9-6)

収率 : 36%

IR (neat) 3331, 2951, 2619, 1674, 1465, 1348, 1239, 1043, 810  $\text{cm}^{-1}$

- 5 (+)-3-アセチル-2-[2-(3-((2S)-2-アミノカルボニルアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン 塩酸塩  
(化合物 9-7)

収率: 60%

IR (neat) 3376, 2958, 1681, 1577, 1465, 1378, 1211, 1044, 810  $\text{cm}^{-1}$

10

- (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((2S)-2-メトキシカルボニルアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 9-8)

収率: 71%

- 15 IR (neat) 2955, 2855, 2554, 1747, 1679, 1574, 1465, 1348, 1210, 1045, 810  $\text{cm}^{-1}$

- 20 (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((2S)-2-メトキシメチルアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩  
(化合物 9-9)

収率: 70%

IR (neat) 2940, 2836, 2610, 1676, 1574, 1465, 1348, 1238, 1041, 810  $\text{cm}^{-1}$

- 25 (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 9-10)

収率：19%

IR (KBr) 2962, 2640, 2492, 1677, 1500, 1465, 1377, 1210, 1045, 810  $\text{cm}^{-1}$

- 5 (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N,N-ジイソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 9-1)

収率：10%

IR (KBr) 2964, 2653, 1679, 1499, 1465, 1377, 1210, 1047, 810  $\text{cm}^{-1}$

10

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 9-12)

収率：74%

- 15 IR (neat) 2965, 1681, 1498, 1465, 1376, 1211, 1047, 810  $\text{cm}^{-1}$

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((2S)-2-ジメチルアミノカルボニルアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 9-13)

- 20 収率：67%

IR (KBr) 2954, 1656, 1574, 1464, 1379, 1159, 1042, 809  $\text{cm}^{-1}$

- 25 (+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 9-14)

収率：35%

IR (KBr) 3331, 2957, 2639, 1676, 1499, 1465, 1379, 1210, 1056, 810  $\text{cm}^{-1}$

10  $\text{cm}^{-1}$ 

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルア  
ミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化  
5 合物 9-15)

収率: 16%

IR (KBr) 3347, 2942, 1678, 1499, 1465, 1378, 1210, 1044, 810  $\text{cm}^{-1}$ 

(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチ  
10 ルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩  
(化合物 9-16)

収率: 51%

IR (KBr) 3319, 2957, 2633, 1676, 1500, 1465, 1377, 1210, 1050, 8  
10  $\text{cm}^{-1}$ 

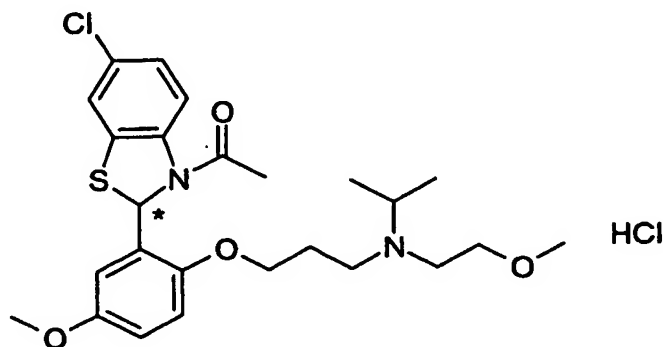
15

## 実施例 10

(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエ  
チル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸  
塩 (化合物 10-1)

20

25



実施例 3 と同様にして、(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-クロロプ

ロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (1.09g) から標的化合物が790mg (56%) 得られた。

IR (neat) 2939, 2487, 1675, 1498, 1464, 1210, 1116, 1042, 810  $\text{cm}^{-1}$

5

同様に

(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
塩酸塩 (化合物 10-2)

10 収率: 60%

IR (KBr) 3294, 2936, 2591, 1688, 1497, 1465, 1374, 1283, 1211, 1061, 810  $\text{cm}^{-1}$

(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 10-3)

収率: 61%

IR (neat) 2973, 2936, 2881, 2617, 2486, 1717, 1676, 1592, 1573, 1498, 1464  $\text{cm}^{-1}$

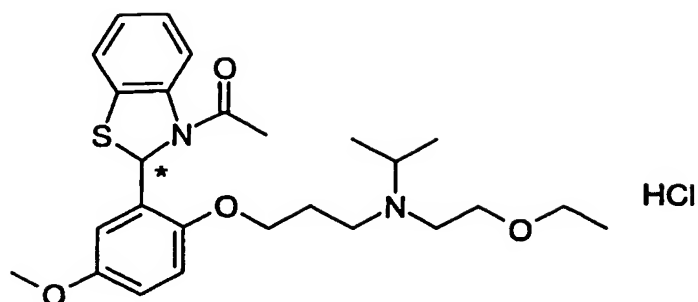
20

実施例 11

(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 11-1)

25

5



実施例 3 と同様にして、(+)-3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (966mg) から標的化合物が677mg (52%) 得られた。

10 IR (neat) 2968, 2611, 1967, 1675, 1592, 1577, 1497, 1466, 1380, 1278, 1210, 1160, 1107, 1046, 750  $\text{cm}^{-1}$

同様に

15 (+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 11-2)

収率 : 95%

IR (neat) 2968, 2611, 1967, 1675, 1592, 1577, 1497, 1466, 1380, 1211, 1117, 1046, 751  $\text{cm}^{-1}$

20

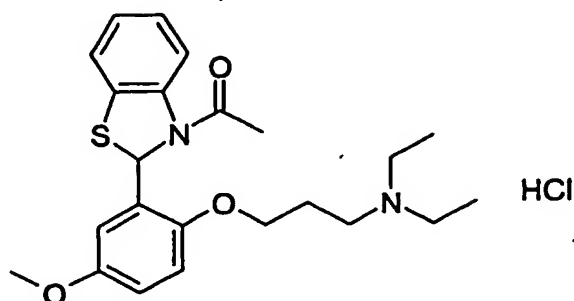
(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 11-3)

収率 : 37%

25 IR (neat) 3321, 2963, 2621, 1672, 1592, 1497, 1382, 1211, 1047, 752  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 1 2

3-アセチル-2-[2-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1 2 - 1)



3-アセチル-2-(3-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (700mg, 2.32mmol) トリフェニルホスフィン (609mg, 2.32mmol) の無水テトラヒドロフラン (4ml) 溶液に、室温でアゾジカルボン酸ジイソプロピル (470mg, 2.32mmol) の無水テトラヒドロフラン (1ml) 溶液、3-ジメチルアミノ-1-プロパノール (0.35ml, 2.32mmol) の無水テトラヒドロフラン (1ml) 溶液を順次加えて2日間攪拌した。反応液を濃縮後、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: 酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製した。得られる油状物に酢酸エチル (2ml) を加え、氷冷下で攪拌しながら4N-塩化水素酢酸エチル溶液 (5ml) を加えた。反応液を同温で10分間攪拌後、溶媒を減圧留去すると標的化合物が775mg (74%) 得られた。

15

20

IR (neat) 2944, 2581, 2468, 1672, 1498, 1466, 1382, 1279, 1244, 1210, 1044, 752  $\text{cm}^{-1}$

25 3-アセチル-2-[2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1 2 - 2)

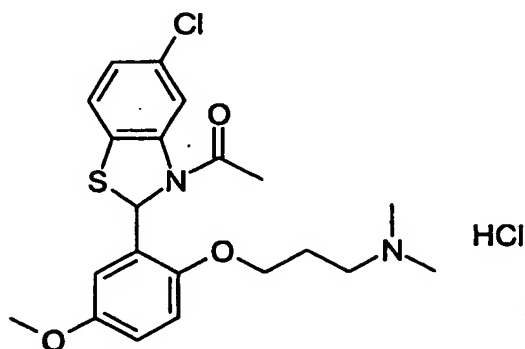
収率: 62%

IR (KBr) 2967, 2370, 1676, 1496, 1464, 1382, 1351, 1283, 1210, 1030, 754  $\text{cm}^{-1}$

### 実施例 1 3

- 5     3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1 3 - 1)

10



- 15     実施例 7 と同様にして、3-アセチル-5-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (600mg) から標的化合物が407mg (50%) 得られた。

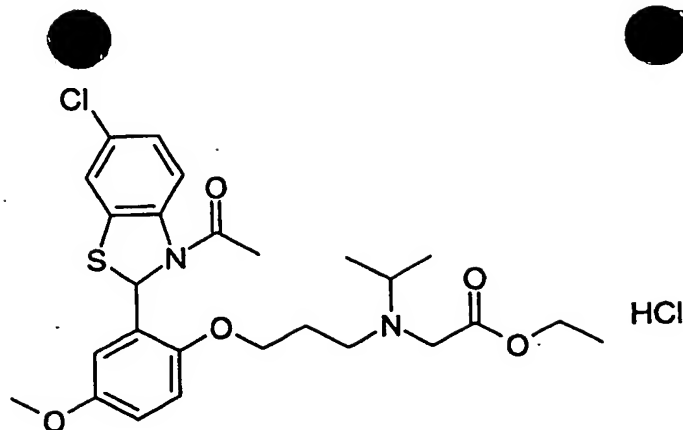
IR (KBr) 2961, 2572, 2510, 2449, 1683, 1496, 1464, 1376, 1315, 1211, 1042, 842  $\text{cm}^{-1}$

### 20     実施例 1 4

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エトキシカルボニルメチル-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 1 4 - 1)



5



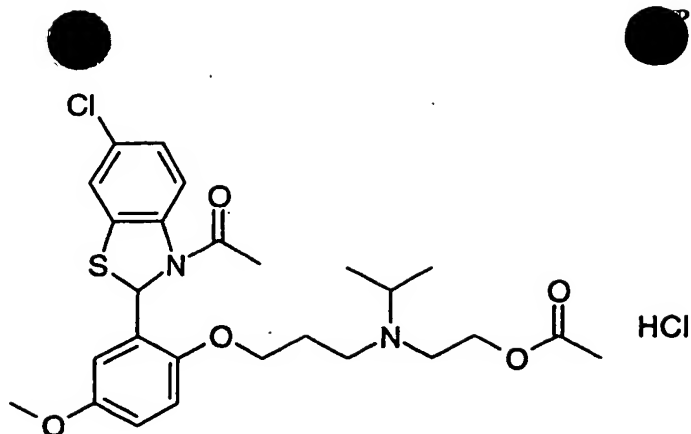
3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-  
5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (実施例 3 で記載の化合物) (47  
4mg, 1.08mmol) の無水ジメチルホルムアミド溶液に、室温で炭酸カリウ  
ム (299mg, 2.16mmol)、プロモ酢酸エチル (0.13ml, 1.13mmol) を加え  
10 た。反応液を室温で1.5時間攪拌した後、水 (30ml) を加えジエチルエー  
テル (50ml) で抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水の順で洗浄し、  
無水硫酸マグネシウムで脱水した。ジエチルエーテルを減圧留去し、得  
られる油状物をシリカゲルカラムクロマト (移動層: ヘキサン/酢酸エチ  
ル=1/1) で精製した。得られる油状物にメタノール (2ml) を加え、氷  
15 冷下で攪拌しながら10%-塩化水素メタノール溶液 (5ml) を加えた。反応  
液を同温で5分間攪拌後、溶媒を減圧留去すると、標的化合物が542mg (9  
0%) 得られた。

IR (neat) 3406, 2942, 2458, 1747, 1674, 1498, 1464, 1378, 1210,  
20 1042, 810, 753  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 15

2-[2-(3-(N-(2-アセトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロベンゾチアゾリン 塩酸  
25 塩 (化合物 15-1)

5



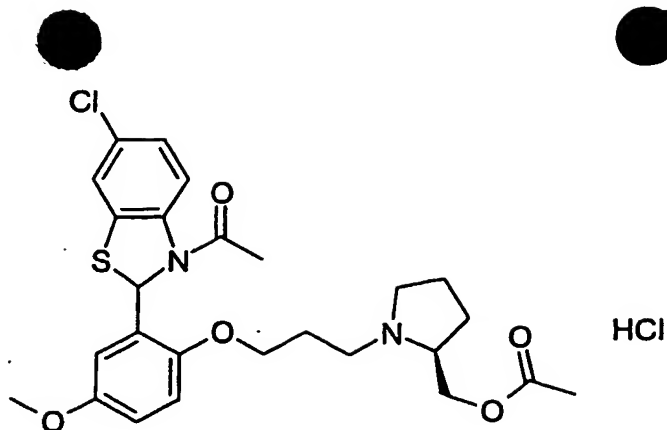
3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロ  
 ピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸  
 塩 (300mg, 0.58mmol) のピリジン (0.47ml, 5.80mmol) 溶液に、氷冷下  
 10 で無水酢酸 (0.26ml, 2.91mmol) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反  
 応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、酢酸エチル (50m  
 l) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50ml) で洗浄し、無水硫酸  
 マグネシウムで脱水した後、酢酸エチルを減圧留去した。得られた油状  
 物を酢酸エチル (1ml) に溶解した後、氷冷下で4N-塩化水素酢酸エチル  
 15 溶液 (0.5ml) を加えた。反応液を減圧濃縮すると、標的化合物が277mg  
 (92%) 得られた。

IR (neat) 2604, 1745, 1676, 1211, 1050, 810  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 16

20 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((2S)-2-アセトキシメチルアゾラン-1-  
 イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化  
 合物 16-1)

5



実施例 15 と同様にして、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((2S)-2-ヒドロキシメチルアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (500mg) から標的化合物が 556mg (95%) 得られた。

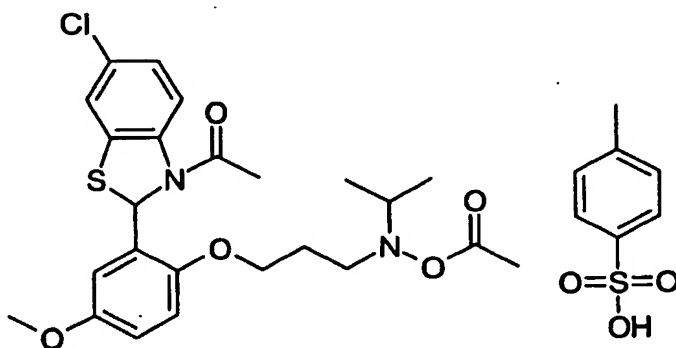
10 IR (KBr) 2594, 1745, 1676, 1210, 1045, 810  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 17

2-[2-(3-(N-アセトキシ-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロベンゾチアゾリン パラトルエンスルホン酸塩 (化合物 17-1)

15

20



実施例 15 と同様にして、3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (300mg) から標的化合物が 266mg (60%) 得られた。

25

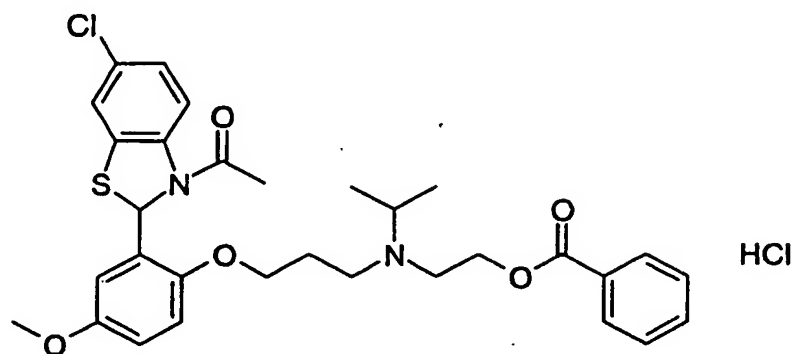
IR (KBr) 3700 - 2000, 1805, 1722, 1679, 1573, 1499, 1464  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 18

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-フェニルカルボキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
塩酸塩 (実施例 18-1)

5

10



3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロ  
ピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸  
塩 (300mg, 0.58mmol)、ピリジン (0.39ml, 4.70mmol) の塩化メチレン  
15 (0.5ml) 溶液に、氷冷下で塩化ベンゾイル (0.20ml, 1.20mmol) を加え  
た。同温で2時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  
(50ml) を加え酢酸エチル (50ml) で抽出した。酢酸エチル層を10%クエ  
ン酸水溶液 (50ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、酢  
酸エチルを減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト (移動  
20 層: 酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製した。得られた油状物を酢酸  
エチル (1ml) に溶解した後、氷冷下で4N-塩化水素酢酸エチル溶液 (0.5  
ml) を加えた。反応液を減圧濃縮すると、標的化合物が211mg (62%) 得  
られた。

IR (neat) 2456, 1721, 1674, 1272, 1210, 1110, 1044, 810, 754, 71  
25 2 cm<sup>-1</sup>

同様に

3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-*tert*-ブチルカルボニルオキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-6-クロロベンゾチアゾリン 塩酸塩 (化合物 18-2)

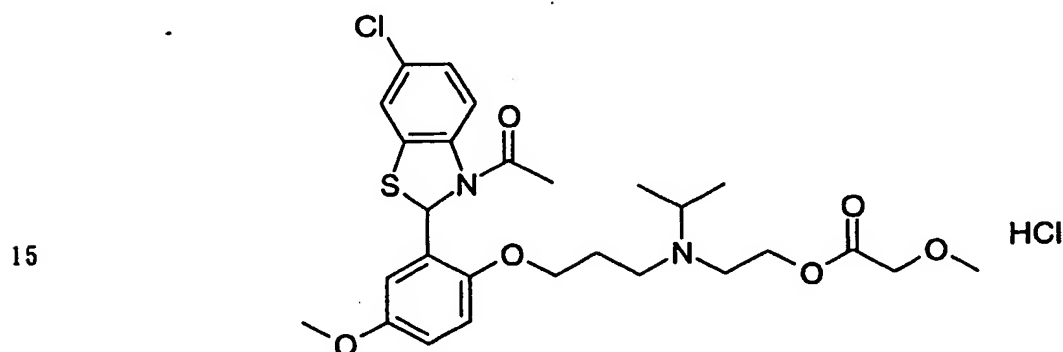
収率：定量的

5 IR (neat) 2494, 1730, 1678, 1465, 1282, 1158, 1045, 811  $\text{cm}^{-1}$

### 実施例 19

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシアセトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

10 塩酸塩 (化合物 19-1)



3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩 (300mg, 0.58mmol) のトリエチルアミン (0.41ml, 2.90mmol)、塩化メチレン (1.0ml) 溶液に、氷冷下で塩化メトキシアセチル (0.08ml, 0.87mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液に水 (50ml) を加え酢酸エチル (50ml) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマト (移動層：クロロホルム/メタノール=50/1) で精製した。得られた油状物を酢酸エチル (1ml) に溶解した後、氷冷下で4N-塩化水素酢酸エチル溶液 (0.2ml) を加えた。反応液

20

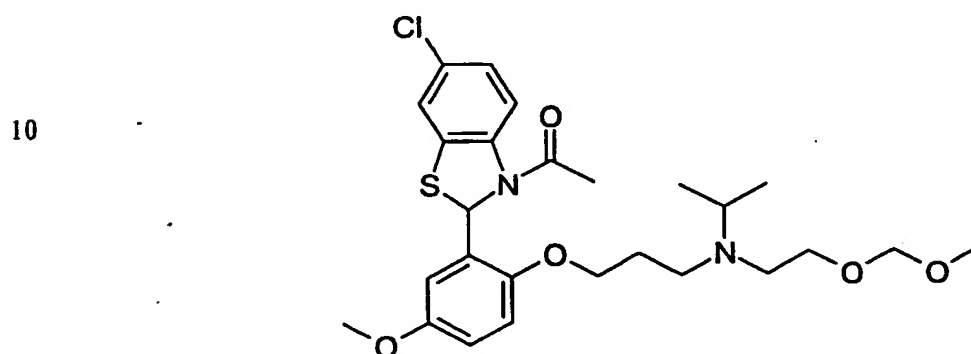
25

を減圧濃縮すると、標的化合物が340mg（定量的）得られた。

IR (neat) 2477, 1757, 1676, 1281, 1127, 1043, 810  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 20

- 5      3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-(N-(2-メトキシメチルオキシエチル))アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン（化合物20-1）



- 15      3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩（235mg, 0.46mmol）の塩化メチレン（2.0ml）溶液に、氷冷下でN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.18ml, 1.01mmol）、クロロジメチルエーテル（0.05ml, 0.55mmol）を加えた。室温で3.5時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50ml）を加え、酢酸エチル（50ml）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、酢酸エチルを減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト（移動層：クロロホルム/メタノール=20/1）で精製すると、標的化合物が124mg（52%）得られた。
- 20      IR (neat) 1682, 1234, 1151, 1108, 1043, 810  $\text{cm}^{-1}$
- 25

同様に

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-(2-メトキシエトキシメトキシ)エチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン (化合物 20-2)

収率：71%

5 IR (neat) 1681, 1210, 1161, 1044, 810  $\text{cm}^{-1}$

#### [製剤例]

本化合物の一般的な製剤例を以下に示す。

#### 1) 錠剤

10 処方1 100mg中

本発明化合物 1mg

乳糖 66.4mg

トウモロコシデンプン 20mg

カルボキシメチルセルロースカルシウム 6mg

15 ヒドロキシプロピルセルロース 4mg

ステアリン酸マグネシウム 0.6mg

上記処方の錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等通常のコーティング剤）2mgを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る（以下の処方の錠剤も同じ）。また、本発明化合物および添加物の量を適宜変更することにより、  
20 所望の錠剤を得ることができる。

#### 2) カプセル剤

25 処方1 150mg中

本発明化合物 5mg

乳糖 145mg

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

#### [薬理試験]

- 5 1. GTP結合活性測定系における $\kappa$ オピオイド受容体アゴニスト活性試験
- 薬物の $\kappa$ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性を評価する方法として、ヒト $\kappa$ オピオイド受容体を用いて放射標識したグアノシン5'-三リン酸(GTP)を用いる方法がJinmin Zhu et al.によりJ. Pharmacol. Exp. Ther., 282, 676-684(1997)に報告されている。そこで上記文献に記載された方法
- 10 に準じて、被験化合物の $\kappa$ オピオイド受容体アゴニスト活性(作用)を評価検討した。

#### (インキュベーション用緩衝液の調製)

- N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸(HEPES, 4.77g)、塩化マグネシウム・六水和物(2.03g)、塩化ナトリウム(5.84
- 15 g)、エチレンジアミン二酢酸・二ナトリウム塩(EDTA·2Na, 0.37g)、DL-ジチオスレイトール(DTT, 0.15g)およびウシ血清アルブミン(BSA, 1.0g)を超純水に溶解し、水酸化ナトリウムにてpHを7.4とした後、さらに超純水を加えて全量1Lとし、インキュベーション用緩衝液を調製した。

#### (10%ジメチルスルホキシド-インキュベーション用緩衝液の調製)

- 20 ジメチルスルホキシド(DMSO)1容量に対してインキュベーション用緩衝液9容量を加え、10%DMSO-インキュベーション用緩衝液を調製した。

#### (50mMトリス-塩酸緩衝液の調製)

- トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩酸塩(TRIZA-HCl, 66.1g)およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(TRIZA-Base, 9.7g)を超純水にて溶解した後、全量10Lとし、50mMトリス-塩酸緩衝液(pH7.4)
- 25 を調製した。

#### ( $\kappa$ 受容体膜標品の調製)



氷冷下、ヒト $\kappa$ オピオイド受容体膜標品 (100unit/ml) をインキュベーション用緩衝液にて60倍に希釈した。尚、この膜標品は氷冷下にて保存した。

(被験化合物溶液の調製)

- 5 被験化合物を100%DMSO溶液に溶解し、 $10^{-3}$ M被験化合物溶液とした後、この $10^{-3}$ M被験化合物溶液にインキュベーション用緩衝液を加えて、 $10^{-4}$ M被験化合物溶液とした。次いで、この $10^{-4}$ M被験化合物溶液に10%ジメチルスルホキシド-インキュベーション用緩衝液を加え、 $10^{-5}$ M、 $10^{-6}$ M、 $10^{-7}$ M、 $10^{-8}$ Mまたは $10^{-9}$ Mの被験化合物溶液を調製した。

- 10 (陽性対照薬 ((-)-U-50488) 溶液の調製)

本試験において、 $\kappa$ オピオイド受容体アゴニストとして知られている薬物((-)-U50488 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 224, 7-12(1983)) を陽性対照薬として用いた。

- 15 (-)-U-50488を100%DMSO溶液に溶解し、 $10^{-3}$ M陽性対照薬溶液とした後、この $10^{-3}$ M陽性対照薬溶液にインキュベーション用緩衝液を加え、 $10^{-4}$ M被験化合物溶液とした。次いで、この $10^{-4}$ M陽性対照薬溶液に10%DMSO-インキュベーション用緩衝液を加え、 $10^{-6}$ M陽性対照薬溶液を調製した。

(グアノシン5'-二リン酸 (GDP) 溶液の調製)

- 20 GDPを超純水に溶解し、 $10^{-3}$ M GDP溶液とし、この $10^{-3}$ M GDP溶液にインキュベーション用緩衝液を加え、 $10^{-5}$ M GDP溶液を調製した。

(放射性標識試薬の調整)

$10^{-9}$ Mの $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ にインキュベーション用緩衝液を加え希釈し、 $10^{-9}$ M放射性標識試薬を調製した。

(試験方法)

- 25 1. ガラス管にインキュベーション用緩衝液 (50  $\mu\text{l}$ )、10mM GDP溶液 (50  $\mu\text{l}$ )、 $\kappa$ オピオイド受容体膜標品 (300  $\mu\text{l}$ )、被験化合物溶液および $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  (50  $\mu\text{l}$ ) を加えた後、30℃で60分間インキュベーションした。

2. これに50mMトリス-塩酸緩衝液 (pH7.4) を加えて反応を停止し、GF/Bフィルターを用いて吸引濾過した後、GF/Bフィルター上を50mMトリス-塩酸緩衝液 (3ml) で3回洗浄した。

3. GF/Bフィルターを風乾した後、オートマチックディスペンサーを用いて、GF/Bフィルター上の残渣部分をくり抜き、バイアルに入れた。

4. そのバイアルにシンチゾールEX-H (5ml) を加え、サンプル溶液とした後、サンプル溶液中の放射活性を液体シンチレーションカウンターを用いて、1分間測定した。なお、放射活性はCPM(counts per minute)で表した。

10 (κオピオイド受容体アゴニスト活性の計算式)

κオピオイド受容体に対する被験化合物のアゴニスト活性は、 $10^{-6}$ Mの(-)-U50488の $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合を100%とした時の $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合%として表した。すなわち、次式により $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合を算出した。

$$15 \quad \begin{aligned} & [^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S} \text{ 結合 \%} = [\text{被験化合物の } [^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S} \text{ 結合 (cpm)} - \text{溶媒の } [^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S} \text{ 結合 (cpm)}] / \\ & [\text{陽性対照薬 } (10^{-6}\text{M}(-)\text{-U50488) の } [^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S} \text{ 結合 (cpm)} - \text{溶媒の } [^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S} \text{ 結合 (cpm)}] \times 100 \end{aligned}$$

(試験結果)

以下に試験結果の一例として、被験化合物 (化合物 3-2、化合物 3-11、化合物 3-12、化合物 3-14、化合物 3-25、化合物 3-33、化合物 3-38、化合物 4-2、化合物 5-3、化合物 7-2、化合物 8-1、化合物 9-1、化合物 9-2、化合物 9-3、化合物 9-4、化合物 9-5、化合物 9-10、化合物 9-11、化合物 9-12、化合物 9-16、化合物 10-1、化合物 10-2、化合物 10-3、化合物 11-1、化合物 11-3、化合物 20-1 および化合物 20-2) を $10^{-9}$ Mとした時の $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合 (κオピオイド受容体アゴニスト) 活性 (%) を表1に示す。

表 1

被験化合物	[ <sup>35</sup> S]GTP γ S結合%
化合物 3 - 2	66.5
化合物 3 - 1 1	53.7
化合物 3 - 1 2	75.6
化合物 3 - 1 4	59.8
化合物 3 - 2 5	67.9
化合物 3 - 3 3	75.8
化合物 3 - 3 8	58.4
化合物 4 - 2	65.1
化合物 5 - 3	51.2
化合物 7 - 2	62.9
化合物 8 - 1	103.0
化合物 9 - 1	93.2
化合物 9 - 2	103.9
化合物 9 - 3	117.5
化合物 9 - 4	72.1
化合物 9 - 5	132.5
化合物 9 - 1 0	116.8
化合物 9 - 1 1	55.0
化合物 9 - 1 2	107.9
化合物 9 - 1 6	57.2
化合物 1 0 - 1	50.5
化合物 1 0 - 2	65.8
化合物 1 0 - 3	55.7
化合物 1 1 - 1	66.8
化合物 1 1 - 3	85.1
化合物 2 0 - 1	65.1
化合物 2 0 - 2	50.5

(上記試験結果は、デュプリケイト 1 回試験の平均値)

上記表 1 に示したとおり、本化合物は優れた κ オピオイド受容体アゴニスト活性（作用）を示した。

## 2. マウス酢酸ライシング法による抗侵害刺激作用試験

薬物の鎮痛効果を評価する方法として、Anderson et al. によるマウス酢酸ライシング法が汎用されている (Fed. Proc., 18, 412 (1985))。そこで、このマウス酢酸ライシング法を用いて、被験化合物の抗侵害刺激作

用試験を行い、被験化合物の鎮痛効果を評価検討した。

(0.7%酢酸溶液の調製)

99.7%酢酸に生理食塩水を加え、0.7%酢酸溶液とした。

(実験方法)

- 5 被験化合物 (30mg/kg) の経口投与20分後に0.7%酢酸溶液をマウス体重10g当たり0.1mlの割合で腹腔内投与した。ついで、酢酸投与後、10分から20分の間に発現するライシング回数をカウントすることで抗侵害刺激作用を測定した。

阻害率は、次式により算出した。

- 10 被験化合物の抗侵害刺激作用は、Vehicle群のライシング回数に対する阻害率で表し、次式により算出した。

$$\text{阻害率(\%)} = [1 - (\text{薬物投与群のライシング回数} / \text{Vehicle群のライシング回数})] \times 100$$

- 15 (試験結果)

以下に試験結果の一例として、被験化合物 (化合物 3-2、化合物 3-25、化合物 3-33、化合物 5-3、化合物 7-2、化合物 9-1、化合物 9-2、化合物、化合物 9-3、化合物 11-1、化合物 20-1 および化合物 20-2) の抗侵害刺激作用を (Vehicle群のライシング回数に対する阻害率 (%)) を表 2 に示す。

20

表 2

被験化合物	阻害率 (%)
化合物 3 - 2	76.1
化合物 3 - 2 5	91.0
化合物 3 - 3 3	99.5
化合物 5 - 3	51.6
化合物 7 - 2	70.0
化合物 9 - 1	97.7
化合物 9 - 2	81.2
化合物 9 - 1 2	57.8
化合物 9 - 3	100.0
化合物 1 1 - 1	98.3
化合物 2 0 - 1	94.8
化合物 2 0 - 2	81.7

(上記試験結果は、7 例の平均値)

上記表 2 に示したとおり、本化合物はマウス酢酸ライシング法を用いた抗侵害刺激作用試験において、優れた抗侵害刺激作用を発揮した。

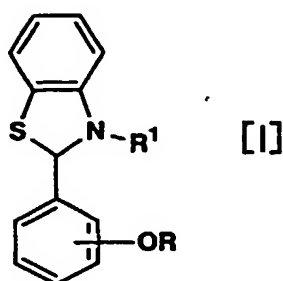
#### 15 産業上の利用可能性

2-フェニルベンゾチアゾリン誘導体またはその塩類(本化合物)は、優れたκオピオイド受容体アゴニスト活性および抗侵害刺激作用を有している。よって、本化合物は、疼痛、掻痒などの治療剤として特に有用である。

## 請求の範囲

1. 下記一般式 [ I ] で表される化学構造を基本骨格とする化合物またはその塩類からなる  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニスト。

5

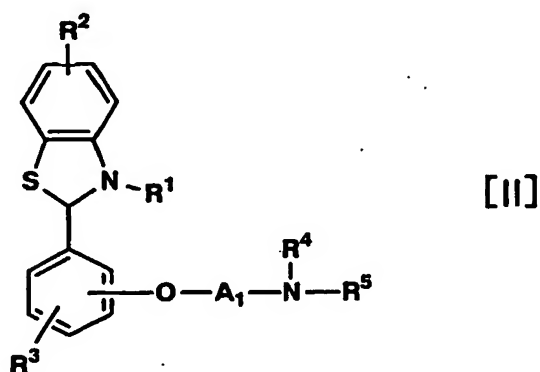


10

[式中、Rはアミノグループを置換基として有するアルキル基を示し；  
R¹ はアシル基を示す。]

2. 下記一般式 [ I I ] で表される化合物またはその塩類からなる  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニスト。

15



20

[式中、R¹ はアシル基を示し；

25 R² および R³ は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、

- アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、シアノ基またはニトロ基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルアミノ基
- 5 またはアリールアミノ基はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、シアノ基またはニトロ基で置換されていてもよく；
- 10  $R^4$  および  $R^5$  は同一または異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアシル基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアシル基はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基または複素環で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルチオ基、アリールチオ基または複素環は、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；
- 20  $R^4$  と  $R^5$  は結合して複素環を形成してもよく、該複素環はハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基またはカルボキシ基若しくは
- 25

そのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアリールオキシ基はアリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシアルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく；

5  $A_1$ はアルキレン基を示す。]

3. 一般式 [I I] において、 $R^2$  および  $R^3$  が同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基を示し、該アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよい化合物またはその塩類

10 類からなる請求項 2 記載の  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニスト。

4. 一般式 [I I] において、 $R^4$  および  $R^5$  が同一または異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基を示し、該アルキル基がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、

15 カルボキシ基若しくはそのエステル、メルカプト基、アルキルチオ基または複素環で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基またはアルコキシ基が、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはアルコキシアルコキシ基で置換されていてもよい化合物またはその塩類からなる請求項 2 記載の  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニスト。

20 5. 一般式 [I I] において、 $R^4$  と  $R^5$  が結合してピロリジン環またはピペリジン環を形成してもよく、該ピロリジン環またはピペリジン環がアルキル基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換

25 されていてもよい化合物またはその塩類からなる請求項 2 記載の  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニスト。

6. 一般式 [I I] において、



$R^1$  がアシル基を示し；

$R^2$  が水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基を示し、該アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよく；

$R^3$  がハロゲン原子またはアルコキシ基を示し；

- 5  $R^4$  が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基を示し、該アルキル基がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく；

- 10  $R^4$  と  $R^5$  が結合してピロリジン環またはピペリジン環を形成してもよく、該ピロリジン環またはピペリジン環がアルキル基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはカルボキシ基若しくはそのエステルで置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく；

- 15  $R^5$  がアルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基を示し、該アルキル基がシクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、カルボキシ基若しくはそのエステル、メルカプト、アルキルチオ基または複素環で置換されていてもよく、さらに前記アルコキシ基が水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基または
- 20 アルコキシアルコキシ基で置換されていてもよく；

$A_1$  がアルキレン基を示す化合物またはその塩類からなる請求項 2 記載の  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニスト。

7. 一般式 [ I I ] において、

$R^1$  がアシル基を示し；

- 25  $R^2$  が水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基を示し、該アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよく；

$R^3$  がハロゲン原子またはアルコキシ基を示し；

R<sup>4</sup> がアルキル基またはシクロアルキル基を示し、該アルキル基がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく；

- 5 R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> が結合してピロリジン環を形成してもよく、該ピロリジン環がアルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく、さらに前記アルキル基が水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく；

- 10 R<sup>5</sup> がアルキル基、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基を示し、該アルキル基が水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、メルカプト基またはアルキルチオ基で置換されていてもよく、さらに前記アルコキシ基がアルコキシ基またはアルコキシアルコキシ基で置換されていてもよく；

A<sub>1</sub>がアルキレン基を示す化合物またはその塩類からなる請求項 2 記載の  $\kappa$  オピオイド受容体アゴニスト。

- 15 8. 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メチルプロピル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

- 20 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((2S)-2-ヒドロキシメチルアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-((3S)-ヒドロキシアゾラン-1-イル)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

- 25 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

- ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(フラン-2-イルメチル)-N-イソプロ  
ピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)  
プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-5-トリフルオロメチルベンゾチアゾ  
5 リン
- ・3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピ  
ルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピ  
ルアミノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- 10 ・3-アセチル-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プ  
ロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエ  
チル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプ  
15 ロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロ  
ピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(チオフェン-2-  
イルメチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- 20 ・(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(フラン-2-イルメチル)-N-イソ  
プロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ)  
プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N,N-ジイソプロピルアミノ)プロポ  
25 キシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)  
プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

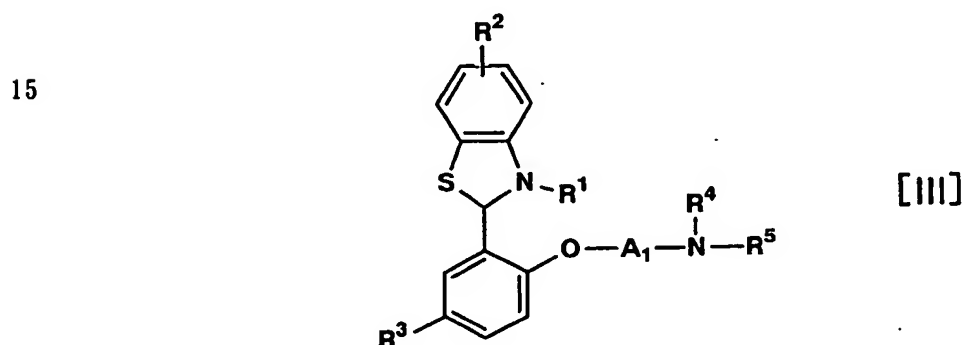
- ・(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- 5   ・(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・(-)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- 10   ・(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-(N-(2-メトキシメチルオキシエチル))アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾ
- 15   リン
- ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-(2-メトキシエトキシメトキシ)エチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・2-[2-(3-(N-(2-アセトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロベンゾチアゾリン
- 20   ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-フェニルカルボキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- 25   ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-シクロヘキシル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミ

- ノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
 ・3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロ  
 ポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
 ・(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミ  
 5 ノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリンよりなる群から  
 選ばれる化合物またはその塩類からなるκオピオイド受容体アゴニスト  
 。

9. 請求項1～8記載のκオピオイド受容体アゴニストを有効成分として含有する鎮痛または鎮痒剤。

- 10 10. 痛みがりウマチ様疾患に起因するものである請求項9記載の鎮痛剤。

11. 下記一般式 [III] で表される化合物またはその塩類。



20

[式中、R¹ はアシル基を示し；

R²は水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子で置換されていてもよく；

R³はハロゲン原子またはアルコキシ基を示し；

- 25 R⁴はアルキル基またはシクロアルキル基を示し、該アルキル基はシクロアルキル、アリール、水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されていてもよく；

$R^4$ と $R^5$ は結合して水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基またはアルコキシアルキル基で置換されたピロリジン環を形成してもよく；

$R^5$ は水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基または $-A_2-R^6$ を示し；

- 5  $R^6$ は水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシアルコキシアルコキシ基、メルカプト基またはアルキルチオ基を示し；

$A_1$ および $A_2$ は同一または異なってアルキレン基を示す。

- 10 但し、 $R^4$ と $R^5$ が結合して水酸基またはそのエステルで置換されたピロリジン環を形成する場合は、 $R^2$ はハロゲン原子を示し、 $R^4$ と $R^5$ が結合してアルコキシアルキル基で置換されたピロリジン環を形成する場合は、 $R^2$ は水素原子を示し、 $R^6$ が水酸基またはそのエステルの場合、 $R^4$ はイソプロピル基を示す。]

1 2. 一般式 [ I I I ] において、

- 15  $R^1$ がアシル基を示し；

$R^2$ が水素原子を示し；

$R^3$ がアルコキシ基を示し；

$R^4$ がアルキル基を示し；

- 20  $R^4$ と $R^5$ が結合してアルコキシ基またはアルコキシアルキル基で置換されたピロリジン環を形成してもよく；

$R^5$ が水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基または $-A_2-R^6$ を示し；

$R^6$ がアルコキシ基、アルコキシアルコキシ基またはアルコキシアルコキシアルコキシ基を示し；

- 25  $A_1$ および $A_2$ が同一または異なってアルキレン基を示す請求項 1 1 記載の化合物またはその塩類。

1 3. 一般式 [ I I I ] において、

- $R^1$  がアシル基を示し；  
 $R^2$  がハロゲン原子を示し；  
 $R^3$  がアルコキシ基を示し；  
 $R^4$  がアルキル基を示し；
- 5  $R^4$  と  $R^5$  が結合して水酸基若しくはそのエステルまたはアルコキシ基で置換されたピロリジン環を形成してもよく；  
 $R^5$  が水酸基若しくはそのエステル、アルコキシ基または  $-A_2-R^6$  を示し；  
 $R^6$  がアルコキシ基、アルコキシアルコキシ基またはアルコキシアルコキシアルコキシ基を示し；
- 10  $A_1$  および  $A_2$  が同一または異なってアルキレン基を示す請求項 1 1 記載の化合物またはその塩類。

1 4. 一般式 [ I I I ] において、

- $R^1$  がアシル基を示し；
- 15  $R^2$  が水素原子またはハロゲン原子を示し；  
 $R^3$  がアルコキシ基を示し；  
 $R^4$  がイソプロピル基を示し；  
 $R^5$  が  $-A_2-R^6$  を示し；  
 $R^6$  が水酸基若しくはそのエステルを示し；
- 20  $A_1$  および  $A_2$  が同一または異なってアルキレン基を示す請求項 1 1 記載の化合物またはその塩類。

1 5. 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

- 25 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-ヒドロキシ-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン  
 3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)

- アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・3-アセチル-5-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- 5    ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)-1-メチルプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- 10    ・(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・(+)-3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- 15    ・(+)-3-アセチル-2-[2-(3-(N-(2-エトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-(N-(2-メトキシメチルオキシエチル))アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- 20    ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-(2-メトキシエトキシメトキシ)エチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
- ・2-[2-(3-(N-(2-アセトキシエチル)-N-イソプロピルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]-3-アセチル-6-クロロベンゾチアゾリン
- 25    ・3-アセチル-6-クロロ-2-[2-(3-(N-イソプロピル-N-(2-フェニルカルボキシエチル)アミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン



よりなる群から選ばれる化合物またはその塩類。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/JP03/03928

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D277/66, 417/12, A61K31/428, A61P29/00, 43/00,  
25/04, 19/02, 19/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D277/66, 417/12, A61K31/428, A61P29/00, 43/00,  
25/04, 19/02, 19/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	US 4479949 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 October, 1984 (30.10.84), Column 2, lines 26 to 49 & JP 58-046079 A & WO 83/00865 A1 & AU 8289026 A & NL 8220310 A & GB 2115815 A & ES 515655 A1 & DE 3248957 C2 & CA 1169860 A1 & AT 8209048 A & CH 654001 A & FR 2512820 A1 & SE 8302352 A & FI 8301431 A & NO 8301653 A & DK 8302112 A & BE 894358 A1 & US 4552969 A & US 4558125 A	1-7 8-10 11-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 25 April, 2003 (25.04.03)	Date of mailing of the international search report 20 May, 2003 (20.05.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/03928

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 59-067276 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 April, 1984 (16.04.84), Page 1, left column, line 1 to page 2, lower right column, line 2 (Family: none)	1-7 8-10 11-14
X Y A	US 4547513 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 October, 1985 (15.10.85), Column 1, lines 1 to 63 & JP 60-139679 A                      & GB 2152046 A1 & ES 539066 A1                      & FR 2557109 A1 & DE 3446992 A1	1-7 8-10 11-14
X Y A	JP 61-083175 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 April, 1986 (26.04.86), Page 1, left column, line 1 to right column, line 3 (Family: none)	1-7 8-10 11-14
X Y A	JP 62-221679 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 September, 1987 (29.09.87), Page 1, left column, line 1 to page 2, upper right column, line 7 (Family: none)	1-7 8-10 11-14
X Y A	JP 62-221680 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 September, 1987 (29.09.87), Page 1, left column, line 1 to page 2, upper left column, line 14 (Family: none)	1-7 8-10 11-14
X Y A	YAMAMOTO, K., "Novel calcium antagonists. Synthesis and structure-activity relationship studies of benzothiazoline derivatives", Journal of Medicinal Chemistry (1988), Vol.31, No.5, pages 919 to 930	1-7 8-10 11-14
X Y A	FUJITA, M., "Synthesis and calcium antagonistic activity of (+)-(R)-and(-)-(S)-3-acetyl-2-[5- methoxy-2-[4-[N-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphene- thyl)amino]butoxy]phenyl]benzothiazoline hydrochloride", Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1990), Vol.38, No.4, pages 936 to 941	1-7 8-10 11-14
Y	WAY, E.L., "Review of revues", ANNUAL REVIEW OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY(1992), Vol.32, pages 9 to 23	9,10
Y	JP 8-231399 A (Shionogi & Co., Ltd.), 10 September, 1996 (10.09.96), Column 2, lines 10 to 20 (Family: none)	9,10

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D277/66, 417/12, A61K31/428, A61P29/00, 43/00, 25/04, 19/02, 19/06

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D277/66, 417/12, A61K31/428, A61P29/00, 43/00, 25/04, 19/02, 19/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	US 4479949 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) 1984.10.30 第2欄第2 6-49行 & JP 58-046079 A & WO 83/00865 A1 & AU 8289026 A & NL 8220 310 A & GB 2115815 A & ES 515655 A1 & DE 3248957 C2 & CA 1169860 A 1 & AT 8209048 A & CH 654001 A & FR 2512820 A1 & SE 8302352 A & FI 8301431 A & NO 8301653 A & DK 8302112 A & BE 894358 A1 & US 4552 969 A & US 4558125 A	1-7 8-10 11-14
X Y A	JP 59-067276 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) 1984.04.16 第1頁 左欄第1行-第2頁右下欄第2行 (ファミリー)	1-7 8-10 11-14

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.04.03

国際調査報告の発送日

20.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世



4 P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	US 4547513 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) 1985.10.15 第1欄第1-63行 & JP 60-139679 A & GB 2152046 A1 & ES 539066 A1 & FR 2557109 A1 & DE 3446992 A1	1-7 8-10 11-14
X Y A	JP 61-083175 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) 1986.04.26 第1頁左欄第1行-右欄第3行 (ファミリーなし)	1-7 8-10 11-14
X Y A	JP 62-221679 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) 1987.09.29 第1頁左欄第1行-第2頁右上欄第7行 (ファミリーなし)	1-7 8-10 11-14
X Y A	JP 62-221680 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) 1987.09.29 第1頁左欄第1行-第2頁左上欄第14行 (ファミリーなし)	1-7 8-10 11-14
X Y A	YAMAMOTO, K., "Novel calcium antagonists. Synthesis and structure-activity relationship studies of benzothiazoline derivatives" Journal of Medicinal Chemistry (1988), Vol.31, No.5, pp.919-930	1-7 8-10 11-14
X Y A	FUJITA, M., "Synthesis and calcium antagonistic activity of (+)-(R)- and (-)-(S)-3-acetyl-2-[5-methoxy-2-[4-[N-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenethyl)amino]butoxy]phenyl]benzothiazoline hydrochloride" Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1990), Vol.38, No.4, pp.936-941	1-7 8-10 11-14
Y	WAY, E. L., "Review of reviews" ANNUAL REVIEW OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY (1992), Vol.32, pp.9-23	9, 10
Y	JP 8-231399 A (塩野義製薬株式会社) 1996.09.10 第2欄第10-20行 (ファミリーなし)	9, 10